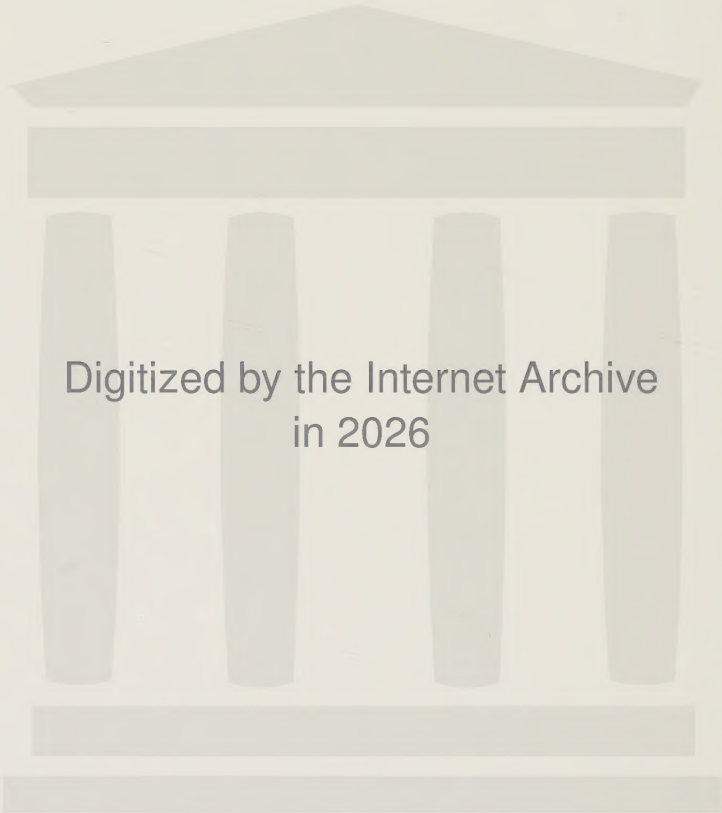
HÄMODILUTION
MIT HÄMOGLOBINLÖSUNG

Walther Grohmann

1977


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555615_0100

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel)
an der Chirurgischen Klinik der Universität München

HÄMODILUTION MIT HÄMOGLOBINLÖSUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Walther Grohmann
aus München

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Meßmer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.7.1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner Frau und meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	EINLEITUNG	1
B.	METHODIK	3
1.	Versuchstiere	3
2.	Operatives Vorgehen	3
3.	Messungen	4
4.	Berechnungen	5
5.	Versuchsablauf	6
6.	Gruppeneinteilung	7
C.	ERGEBNISSE	9
1.	Limitierte Hämodilution durch isovolämischen Austausch	9
1.1	Überlebenszeit	9
1.2	Hämodynamische Veränderungen	9
1.2.1	Arterieller Mitteldruck	10
1.2.2	Zentraler Venendruck	10
1.2.3	Herzminutenvolumen	10
1.2.4	Herzfrequenz	11
1.2.5	Peripherer Gesamtströmungswiderstand	11
1.3	Verhalten von Hb im Gesamtblut und im Plasma	13
1.4	Veränderungen der Blutgase	14
1.4.1	Verhalten des pO_2	14
1.4.2	Verhalten der O_2-Kapazität	14
1.4.3	Sättigung des Hb mit Sauerstoff	14
1.4.4	Der Sauerstoffgehalt (O_2 - Vol %)	17
1.5	Verhalten des Säure-Basenhaushaltes sowie der Serum-Kalium-Konzentration	17
1.6	Veränderungen der Viskosität in vivo und in vitro	19
2.	Extreme Dilution durch isovolämischen Austausch	22
2.1	Überlebenszeit	22
2.2	Hämodynamische Veränderungen	22
2.2.1	Arterieller Mitteldruck	22
2.2.2	Zentraler Venendruck und Blutvolumen	22

Seite

2.2.3 Herzminutenvolumen 22
2.2.4 Herzfrequenz 23
2.2.5 Peripherer Gesamtwiderstand 23
2.3 Verhalten von Hb im Gesamtblut und Plasma 26
2.4 Veränderung der Blutgase 28
2.4.1 Verhalten des pO_2 29
2.4.2 Verhalten der O_2-Kapazität des Gesamtblutes 29
2.4.3 Sättigung des Hb mit Sauerstoff 29
2.4.4 Der Sauerstoffgehalt (O_2-Vol%) 29
2.5 Verhalten des Säure-Basenhaushaltes sowie der Serum-Kalium-Konzentration 31

D. DISKUSSION
1. Hämodynamische Veränderungen bei Dilution mit Hb-Lösung 32
1.1 Fließbedingungen (Schergradabhängigkeit) 32
1.2 Fließeigenschaften 32
1.2.1 Einfluß des Hämatokritwertes 32
1.2.2 Einfluß der "Plasmakomposition" 33
1.2.3 Vergleich zwischen dem Viskositätsverhalten in vivo und in vitro 34

2. Spezielle Effekte der Hb-Lösung 36
2.1 Peripherer Strömungswiderstand 36
2.2 Bradycardie 39
3. Volumeneffekte 39
3.1 Volumenwirkung beurteilt an hämodynamischen Parametern 39
3.2 Halbwertzeit und Elimination der Hb-Lösung 43
4. Sauerstoffversorgung bei Dilution mit Hb-Lösung 45
4.1 Sauerstofftransport des Plasma-Hb 45
4.2 Sauerstofftransport des Gesamtblutes 47
4.3 Sauerstoffextraktion und venöser pO_2 49
5. Stromafreie Hämoglobinlösung als Blutersatzlösung 52
5.1 Vorteile stromafreier Hämoglobinlösung 53
5.2 Nachteile stromafreier Hämoglobinlösung 55
5.3 Ausblick

E. ZUSAMMENFASSUNG 59

F. LITERATURVERZEICHNIS 61

A) Einleitung

Der Gedanke, die Sauerstofftransportfunktion des Hämoglobinmoleküls auch außerhalb der Erythrocyten auszunützen, ist nicht neu: Bereits 1931 verwendeten SALASKIN und KRIWSKY (90) eine Hämoglobinlösung zur Perfusion der Leber; hierbei war, anders als bei Verwendung von Ringer-Lösung, die Harnstoffsynthese aus Ammoniumcarbonat möglich. Ohne diese Versuche zu kennen, benützten AMBERSON et al. 1932 ebenfalls eine Hämoglobinlösung zur Perfusion der isolierten Speicheldrüse. Es folgten weitere Versuche am Herz-Lungen-Präparat sowie der fast vollständige Austausch von Blut gegen hämoglobinhaltige Ringer-Lösung im Tierversuch (2). 1934 erzielten AMBERSON et al. eine Überlebenszeit von 36 Std. bei Katzen, deren Blut durch Hämoglobin-Ringerlösung ersetzt wurde.

Die Erfahrung, daß hämolytisches Blut, bzw. durch Hämolyse hergestellte, ungereinigte Hämoglobinlösung nephrotoxisch ist (6,7,13,15,30,38,44,70) und die Erkenntnis, daß auch bei größeren Blutverlusten "das eingeführte Flüssigkeits-V o l u m e n - gleichgültig, ob die Flüssigkeit blutkörperchenhaltig ist oder nicht" (V.OTT, 1883 (77))- die entscheidende Rolle spielt, begünstigte eine andere Entwicklung: Nicht-Sauerstofftransportierende Blutersatzmittel, welche treffender als "Plasmaersatzmittel" (56) bezeichnet werden, gelangten in der Klinik erfolgreich zur Anwendung; im Tierversuch konnten MESSMER et al. 1967 zeigen, daß Hunde selbst nach extremer Blutverdünnung (akute Verminderung der O_2-Transportkapazität auf 2,8 g% Hämoglobin) langfristig überleben können (59,60,64).

1967 jedoch, nachdem als weiteres sauerstofftransportierendes Medium Perfluorkohlenstoff entdeckt war (20,21) eröffneten sich auch für die Anwendung von Hämoglobinlösungen wieder neue Perspektiven:

RABINER et al. konnten eine Hämoglobinlösung herstellen, die nach Eliminierung des Erythrocytenstromas keine toxischen

Eigenschaften mehr besaß (81,82). Neben Untersuchungen, die der Bestätigung dieser Tatsache dienten (50,87), und in vitro-Messungen zu Viskositätsverhalten und Sauerstofftransport (22,115) wurden seither zahlreiche Tierversuche durchgeführt, um die in vivo Wirkung von Hämoglobinlösung genauer zu charakterisieren (26,51,55,68,78,83,89,93,107,112,113).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, neben dem Gesichtspunkt des Sauerstofftransportes durch Hämoglobinlösung vor allem die hämodynamischen Folgen der Hämodilution, die sich bei Ersatz von Vollblut durch Hämoglobinlösung im Tierversuch ergeben, in die in vitro Analyse von Hb-Lösungen miteinzubeziehen.

Hierbei wurde ein Hämodilutionsmodell benutzt, mit welchem bereits Untersuchungen über die Wirksamkeit von Dextran 60 und Gelatine durchgeführt worden waren. Dadurch wird ein direkter Vergleich dieser klinisch angewandten Plasmaersatzmittel mit Hämoglobinlösung möglich.

B. Methodik

Die beschriebenen Versuche wurden zwischen Januar und August 1972 im Institut für chirurgische Forschung der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt.

1. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden 7 - 10 Wochen vor Versuchsbeginn splenektomierte Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 13,5 - 30 kg verwendet. Bis zu Versuchsbeginn hatten die Tiere freien Zugang zu Nahrung und Wasser.

2. Operatives Vorgehen

Die Tiere wurden ohne Prämedikation durch intravenöse Injektion von 25 mg/kg KG Pentobarbital-Natrium[+] narkotisiert und zur Konstanthaltung der Körpertemperatur, die während des Versuches durch rektale Messung kontrolliert wurde, auf einem Heizkissen gelagert.

Nach Fixierung in Rückenlage und Relaxierung mit Succinylcholin[++] Dosierung entsprechend Gewicht und Bedarf - wurden die Tiere endotracheal intubiert. Künstliche Beatmung erfolgte durch eine Starling-Pumpe, die mit einem Gemisch von Raumluft und 1,5 l/min Sauerstoff beschickt wurde und deren Hub bei Konstanthaltung der Frequenz so gewählt war, daß der endexpiratorische CO_2-Druck - gemessen mit einen URAS[+++] - 40 mm Hg betrug.

Unter aseptischen Bedingungen und Kontrolle mit einem Bildwandler wurde ein Thermistor via A. carotis in die Aorta ascendens zur Bestimmung des Herzminutenvolumens mittels Thermodilutionsmethode geschoben, desgleichen ein Polyathylenkatheter über die V. jugularis in den rechten Vorhof zur Messung des zentralen Venendruckes sowie zur Entnahme von Blutproben.

+ Nembutal, Deutsche Abott, Ingelheim

++ Lysthenon, Lentia GmbH, München

+++Ultrarotabsorptionsschreiber, Fa. Hartmann und Braun, Ffm.

Ferner wurden die A.brachialis zum Zweck der Entblutung sowie zur Messung des arteriellen Druckes katheterisiert, ebenso die V.brachialis zur Anlegung der venösen Infusion.

Alle Tiere erhielten 3 mg/kg Kg Heparin+, um eine Verlegung der Katheter durch Thromben zu verhindern.

Im Anschluß an diese operativen Versuchsvorbereitungen wurden zur Normalisierung der Kreislaufverhältnisse 30 Minuten bis zur Abnahme der Kontrollwerte abgewartet.

3. Messungen

a) Arterieller Mitteldruck, mittlerer rechter Vorhofdruck mittels Statham-Element[1] bei fortlaufender Registrierung auf Direktschreiber[2].

b) Herzminutenvolumen durch Thermodilutionsmethode[3].

c) Blutvolumen mit Cr^{51}-markierten Erythrozyten; Durchmischungszeit 20 min;[4]

d) Hämatokrit mittels Mikrozentrifuge (5 min bei U 5000/min)[5].

e) Hämoglobinkonzentration in Blut und Plasma mit der Cyanhämiglobinmethode, photometrisch[6].

f) Arterielle und venöse pH-Werte mit der Mikromethode von Astrup[7]; arterieller und venöser pCO_2, Standardbikarbonat, base excess nach dem Nomogramm von SIGGARD-ANDERSEN.

g) Arterieller und venöser pO_2 polarographisch mit einer Platinelektrode nach Clark, modifiziert nach Lübbers[8].

h) Sauerstoffgehalt (in Vol.%) sowie der prozentuale Anteil von Oxyhämoglobin im aktuellen arteriellen und zentralvenösen Blut durch Errechnung aus den mit dem van Slyke Apparat gemessenen Werten, desgleichen die Sauerstoffkapazität bei einem pO_2 von 197 mm Hg.

+ Heparin-Novo, Novo Industrie GmbH Pharmazeutika Mainz

i) Viskosität von Vollblut bei Schergraden von 230 sec^{-1}, 115 sec^{-1}, 46 sec^{-1} und 23 sec^{-1} bzw. die Viskosität von Plasma bei 230 sec^{-1} mit dem Rotationsviskosimeter[9] bei einer Temperatur von 37° C.

k) Serumelektrolyte flammenphotometrisch[10].

l) Temperatur rectal mit dem Quecksilberthermometer.

Anmerkungen zu 3. Messungen:

1. Statham Laboratories Inc., Hato-Rey, Puerto Rico
2. Physioscript, Fa. Schwarzer, München-Pasing
3. Thermodilutionsgerät, Hoyer, Bremen
4. Fa. Packard, Frankfurt/Main
5. Heparinised Tubes, Hawskley and Sons Ltd., London; Mikro Rapid, Fa. Hettich, Tübingen
6. Photometer Eppendorf
7. Astrup Micro Equipment, Radiometer, Copenhagen
8. Combianalysator Eschweiler und Co, Kiel
9. Micro-cone-plate Viscosimeter, Brookfield, Massachusetts
10. Flammenphotometer Eppendorf

4. Berechnungen

a) Relativer peripherer Gesamtströmungswiderstand:

$$R = \frac{p\ art - p\ ven}{HZV} \qquad \text{(mm Hg/ml/kg min)}$$

b) Auswertung der Versuche durch Berechnung des Mittelwertes (MW), Standardabweichung (St) und mittlerer Fehler des Mittelwertes (MFM).

5. Versuchsablauf

Nach Abnahme von Blutproben zur Bestimmung der Kontrollwerte sowie Messung der hämodynamischen Ausgangswerte wurden 20 ml/kg KG arteriellen Blutes so schnell wie möglich entzogen und unverzüglich durch ein gleiches Volumen Hämoglobin-Lösung (6%ig)+ als intravenöse Druckinfusion ersetzt. Dieser isovolämische Austausch wurde in Abständen von jeweils 10 Minuten unter Kontrolle der Hämatokritwerte wiederholt, bis ein Hämatokrit-Tiefstwert von 19,4 (Gruppe I), bzw. von 7,1 % (Gruppe II) erreicht war.

Alle Abnahmen von Blutproben bzw. alle Messungen, die im Anschluß an einen definierten Dilutionsschritt durchgeführt wurden (siehe Gruppeneinteilung), erfolgten eine Minute nach Beendigung der Druckinfusion, um eine Durchmischung im Kreislauf zu gewährleisten.

90 Minuten nach Erreichen des Hämatokrit-Minimum wurden die Tiere der Spontanatmung überlassen. Nach weiteren 30 Minuten erfolgte die Entfernung der Katheter und Wundverschluß, sowie zur Neutralisierung des Heparins die intravenöse Injektion von 50 mg Protaminsulfat.

+ Hergestellt aus überalterten Humanerythrozyten (12), Versuchspräparat der Fa. Biotest-Serum-Institut GmbH, Frankfurt

Folgende Chargen Hämoglobinlösung gelangten zur Verwendung:

Charge Nr.	ges.Hb (g/l)	Met.Hb (rel %)	Na^+ (mval/l)	K^+ (mval/l)	Glucose (g/l)	pH	Osmolarität (m osml/l)
720414 D	59	12,4	144	-	0,9	7,25	340
720531	119	2,0	95	3,8	17	7,50	-
711203	56	0,9	35	1,9	38,5	7,45	264
711123	63,5	1,4	38	2,6	43	7,45	278

Die Osmolarität wurde am Institut für Chirurg. Forschung der Universität München ermittelt, alle übrigen Werte sind Angaben des Herstellers.
Die Chargen Nr. 720414 D und 720531 wurden in der Versuchsgruppe I, die Chargen Nr. 711203 und 711123 in der Versuchsgruppe II verwendet, wobei die Charge Nr. 720531 mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 1 gemischt wurde.

6. Gruppeneinteilung

2 Gruppen zu je 4 Tieren wurden untersucht:

Gruppe I: Limitierte isovolämische Hämodilution (Hkt-Tiefstwert: 19,4 %
Zeitpunkte der Messungen:

1. Kontrollwert (30 min. nach Abschluß der operativen Versuchsvorbereitungen). Hkt 35,0 $\pm$ 3,0 %
2. Bei Erreichen eines Hkt-Wertes von 29,0 $\pm$ 0 % (n = 2).
3. Bei Erreichen des Hkt-Tiefstwertes von 19,4 $\pm$ 0,2 %.
4. Zwei Stunden nach Erreichen des Hkt-Tiefstwertes bei einem Hkt-Wert von 18,6 $\pm$ 0,8 %.

Gruppe II: Extreme isovolämische Hämodilution (69) (Hkt-Tiefstwert: 7,1 %)
Zeitpunkte der Messungen:

1. Kontrollwert (30 min. nach Abschluß der operativen Versuchsvorbereitungen). Hkt 40,5 ± 1,2 %
2. Bei Erreichen eines Hkt - Wertes von 22,0 ± 0,5 %.
3. Bei Erreichen des Hkt-Tiefstwertes von 7,1 ± 0,5 %.
4. Zwei Stunden nach Erreichen des Hkt-Tiefstwertes bei einem Hkt-Wert von 9,1 ± 0,7 %.

C) Ergebnisse

1. Limitierte Hämodilution durch isovolämischen Austausch (Gruppe I)

1.1. Überlebenszeit

Die Versuchstiere dieser Gruppe überlebten mit einer Ausnahme langfristig, d.h., sie erholten sich im Stall und verhielten sich bis zum Ende einer vierzehntägigen Beobachtungszeit unauffällig. Ein Tier verstarb nach ca. 30 Stunden, bei der Autopsie ergab sich jedoch kein Befund, aus welchem auf die Todesursache hätte geschlossen werden können.

1.2. Hämodynamische Veränderungen

Abb. 1 und 2 zeigen die hämodynamischen Veränderungen, die Zusammenfassung der Meßergebnisse erfolgt in Tabelle 1.

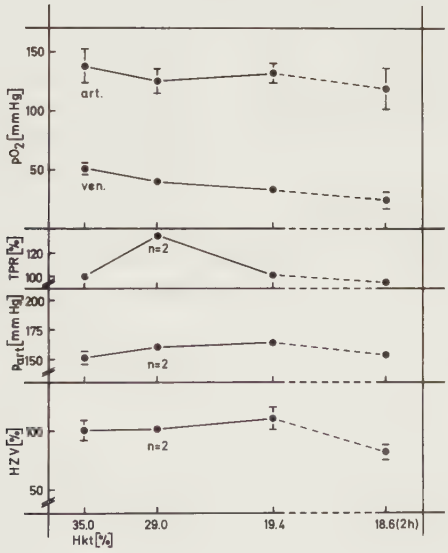


Abb. 1:
Verhalten des pO_2 sowie hämodynamische Veränderungen bei limitierter Dilution mit Hb-Lösung.

Abszisse: Hkt-Stufe bzw. Zeitpunkt der Messungen bei Dilution sowie nach zweistündiger Beobachtungsperiode (siehe auch unter B.6., Gruppe I)
(n = 4, soweit nicht anders angegeben)

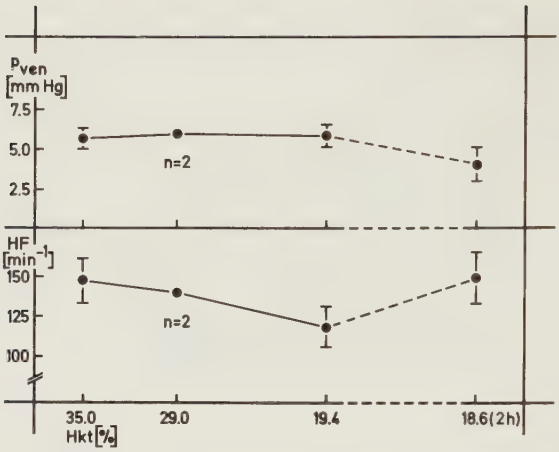


Abb. 2:
Verhalten von zentralvenösem Druck und Herzfrequenz bei limitierter Dilution mit Hb-Lösung
Abszisse: Zeitpunkt der Messungen bei Dilution sowie nach zweistündiger Beobachtungsperiode (siehe auch unter B.6., Gruppe I). (n = 4, soweit nicht anders angegeben)

1.2.1 Arterieller Mitteldruck

Nach einer nicht signifikanten Erhöhung am Ende der Dilution liegt der arterielle Mitteldruck bei Abschluß der Beobachtungsperiode wieder auf dem Niveau des Kontrollwertes.

1.2.2 Zentraler Venendruck

Im Verlauf der Dilution hält sich der zentrale Venendruck auf Höhe des Kontrollwertes; am Ende der zweistündigen Beobachtungsperiode sinkt er ab, jedoch nicht signifikant.

1.2.3 Herzminutenvolumen

Weder im Verlauf der Dilution noch am Ende der Beobachtungsperiode zeigt das Herzminutenvolumen eine signifikante Veränderung gegenüber dem Kontrollwert.

1.2.4 Herzfrequenz

Bis zum Ende der Dilution ist eine Abnahme der Herzfrequenz zu verzeichnen, die jedoch nicht signifikant ist. Am Ende der Beobachtungsperiode wird der Ausgangswert wieder erreicht. Setzt man diesen Verlauf in Beziehung zum jeweiligen Herzminutenvolumen, so ergibt sich, daß das Schlagvolumen über die Versuchsdauer hinweg keine signifikanten Änderungen erfährt, wobei in der Beobachtungsperiode die Tendenz zur Abnahme besteht. Es zeigt sich somit eine gute Korrelation zum Wert des zentralen Venendrucks.

1.2.5 Peripherer Gesamtströmungswiderstand

Aus dem arteriellen Mitteldruck, dem zentralen Venendruck und dem Herzminutenvolumen läßt sich der periphere Gesamtströmungswiderstand als $R_{ges} = \frac{P_{art} - P_{ven}}{HZV}$ berechnen.

Da diese drei gemessenen Parameter über den Versuch hin im wesentlichen konstant bleiben, verändert sich auch der periphere Gesamtströmungswiderstand nicht. Der in der graphischen Darstellung sichtbare Anstieg nach Dilutionsbeginn beruht im Gegensatz zu den anderen Punkten auf Messungen bei lediglich 2 Versuchstieren und ist nicht signifikant.

Tabelle 1:

Änderung der hämodynamischen Parameter bei limitierter Dilution; n = 4, soweit nicht anders angegeben. Dilutionsschritte bzw. Zeitpunkte der Messungen siehe unter B.6, Gruppe I

Hkt (%)	35,0 ± 3,9	29,0 ± 0 (n = 2) a	19,4 ± 0,2 e	18,6 ± 0,8 e
Hb-gesamt (g%)	11,9 ± 1,3	10,6 ± 0,4 (n = 2) a	8,5 ± 0,2 b	7,8 ± 0,5 (n = 3) b
Hb-Plasma (g%)		2,3 ± 1,2 (n = 2)	2,5 ± 0,4 g	2,6 ± 0,2 (n = 3) g
MAP (mm Hg)	152,5 ± 3,2	160,0 ± 5,0 (n = 2) a	166,3 ± 3,8 b	155,0 ± 2,9 a
HZV (ml/kg min)	122,6 ± 24,9	96,6 ± 38,3 (n = 2) a	137,6 ± 30,3 a	114,8 ± 10,7 (n = 3) a
P_{ven} (mm Hg)	5,8 ± 0,6	6,0 ± 1,0 (n = 2) a	5,9 ± 0,7 a	4,1 ± 1,0 a
TPR	1,380 ± 0,311	1,863 ± 0,676 (n = 2) a	1,418 ± 0,394 a	1,324 ± 0,105 (n = 3) a
HF (min^{-1})	148,8 ± 14,2	140,0 ± 30,0 (n = 2) a	128,8 ± 13,1 a	149,0 ± 15,8 a

Signifikanzprüfung gegenüber Kontrollwert:

a: $p \geq 0,05$ b: $p < 0,005$ c: $p < 0,025$ d: $p < 0,02$

e: $p < 0,01$ f: $p < 0,005$ g: $p \leq 0,001$

1.3 Verhalten von Hb im Gesamtblut und im Plasma

Wie aus Abb. 3 zu ersehen ist, wird im Verlauf der Dilution mit Hb-Lösung ein steigender Anteil von Hb im Plasma gemessen. Dieser ist bei Verwendung einer sechsprozentigen Lösung von Hb jedoch trotz isovolämischen Austausches nicht ausreichend, um den Hb-Gehalt im Gesamtblut bei sinkendem Hämatokrit auf dem Niveau des Kontrollwertes von 11,9 ± 1,3 % zu halten. Die Hb-Konzentration sinkt auf 8,5 ± 0,2 % bei Beendigung des Austausches. Nach Abschluß der zweistündigen Beobachtungsperiode wird jedoch hierzu kein signifikanter Unterschied mehr gemessen (Hb-Gehalt: 7,8 ± 0,3 %). Desgleichen bleibt die Höhe des Plasma-Hb unmittelbar vor der zweistündigen Beobachtungsperiode (2,5 ± 0,4 g %) im Vergleich zur Messung am Ende der Beobachtungsperiode (2,6 ± 0,2 g %) annähernd konstant (siehe auch Tab. 1).

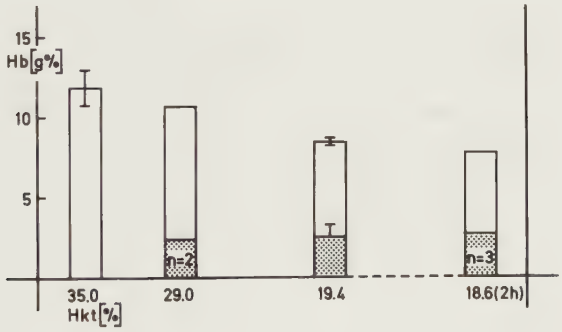


Abb. 3:
Hämoglobin-Gehalt im Gesamtblut und im Plasma
Abszisse: Hkt-Stufe bzw. Zeitpunkt der Messungen bei Dilution sowie nach zweistündiger Beobachtungsperiode (siehe auch unter B.6., Gruppe I).
Ganze Säulen: Gesamt-Hb; Raster: Plasmahämoglobin
(n = 4, soweit nicht in der Zeichnung anders angegeben)

1.4 Veränderungen der Blutgase

1.4.1 Verhalten des pO_2

Während sich der arterielle pO_2 im Verlauf der Dilution im Vergleich zum Kontrollwert von 138,5 ± 14,6 mm Hg nicht signifikant ändert, sinkt der zentralvenöse pO_2 von 51,3 ± 2,7 mm Hg auf 24,9 ± 7,2 mm Hg bei Abschluß der Beobachtungsperiode (siehe Abb. 1 und Tab. 2).

1.4.2 Verhalten der O_2-Kapazität

Die O_2-Kapazität nimmt im Verlauf der Dilution von 15,0 ± 1,0 Vol % auf 10,5 ± 0,3 Vol % ab (Tab. 2).

1.4.3 Sättigung des Hb mit Sauerstoff

Die prozentuale Sättigung des Gesamthämoglobins mit Sauerstoff bleibt im arteriellen Blut bis zu Versuchsende bei nahezu 100 %.

Da jedes Gramm Hämoglobin 1,34 ml O_2 bindet, läßt sich aus dem Gesamthämoglobin (Tab. 1) der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes berechnen: Bei Dilutionsende (Hkt 19,4, Hb-gesamt 8,5 %) ergibt die Berechnung einen O_2-Gehalt von 11,39 Vol %. Die weitgehende Übereinstimmung zwischen diesem berechneten und dem gemessenen O_2-Gehalt (10,1 Vol %) zeigt, daß das Plasmahämoglobin Sauerstoff aufgenommen hat und transportiert.

Tabelle 2:

Änderung der Blutgase bei limitierter Dilution
n = 4, soweit nicht anders angegeben.

		I	II	III	IV
Hkt (%)		35.0 ± 3.9	29.0 ± 0 (n = 2) a	19.4 ± 0.2 e	18.6 ± 0.8
O_2-Cont. (Vol.%)	art.	14.5 ± 1.5	13.4 ± 0.2 (n = 2) a	10.1 ± 0.3 c	-
	ven.	9.0 ± 1.6	8.0 ± 0.6 (n = 2) a	5.0 ± 0.4 b	-
$AVDO_2$ (Vol. %)		5.5 ± 1.0	5.4 ± 0.3 (n = 2) a	5.1 ± 0.6 a	-
O_2-Kap (Vol%)		15.0 ± 1.7	14.0 ± 0.3 (n = 2) a	10.5 ± 0.3 b	-
pO_2 (mm Hg)	art.	138.5 ±16.6	124.7 ±11.3 (n = 2) a	132.8 ± 8.7 a	119.5 ± 16.8
	ven.	51.3 ± 3.7	40.3 ± 2.8 (n = 2) a	32.9 ± 2.8 e	24.9 ± 7.2 d
HbO_2 (sat %)	art.	97.3 ± 1.1	96.0 ± 0.5 (n = 2) a	96.2 ± 2.4 a	-
	ven.	59.7 ± 6.4	57.3 ± 2.7 (n = 2) a	47.4 ± 4.1 a	-
$AVDO_2$ (sat%)		37.6 ± 6.7	38.7 ± 3.2 a	48.8 ± 5.8 a	-

Signifikanzprüfung gegenüber Kontrollwert:

a: $p > 0{,}05$ b: $p < 0{,}005$ c: $p < 0{,}025$ d: $p < 0{,}02$

e: $p < 0{,}01$ f: $p < 0{,}005$ g: $p < 0{,}001$

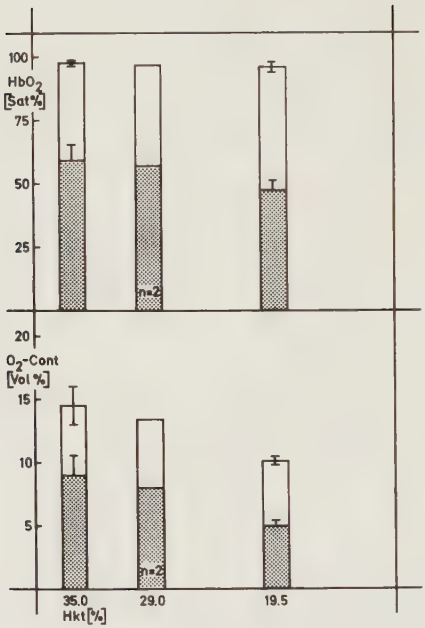


Abb. 4:
Änderung von O_2-Gehalt und O_2-Sättigung bei limitierter Dilution
Abszisse: Zeitpunkt der Messungen bei Dilution sowie nach zweistündiger Beobachtungsperiode (siehe auch unter B.6., Gruppe I).
Oben: Ganze Säulen: Arterielle Sättigung
Raster: venöse Sättigung des Hb
Weiße Säulen: Arterio-Venöse O_2-Sättigungsdifferenz (AVD O_2 %)
Unten: Ganze Säulen: Arterieller O_2-Gehalt
Raster: Venöser O_2-Gehalt
Weiße Säulen: Arterio-Venöse O_2-Gehaltsdifferenz

Nach der zweistündigen Beobachtungsperiode erfolgten keine Messungen.

Die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes nimmt im Verlauf der Dilution ab (Abb. 4). Diese Änderung ist jedoch bei der Gruppe mit limitierter Dilution nicht signifikant, so daß die Differenz zwischen arterieller und venöser Sättigung des Hb mit Sauerstoff (AVD O_2 %) im Verlauf der Dilution keine signifikante Zunahme erfährt.

1.4.4 Der Sauerstoffgehalt (O_2 - Vol %)

Der O_2-Gehalt des arteriellen Blutes nimmt bis zum Ende der Dilution von 14,5 ± 1,5 Vol % auf 10,1 ± 0,3 Vol % ab. In etwa gleichem Ausmaß sinkt der venöse O_2-Gehalt von 9,0 ± 1,6 Vol % auf 5,0 ± 0,4 Vol % ab (s. Tab. 2 und Abb. 4). Dies bedeutet, daß die Differenz zwischen arteriellem und venösem O_2-Gehalt, ausgedrückt in Vol % (AVD O_2 - Vol %) während der Dilution konstant bleibt, bzw. daß dem Blut stets die gleiche Menge O_2 entzogen wird.

1.5 Verhalten des Säure-Basenhaushaltes sowie der Serum-Kalium-Konzentration

Für die pH-Werte ergaben sich weder im arteriellen noch im venösen Blut signifikante Verschiebungen vom Ausgangswert. Gleiches gilt für pCO_2, Standardbikarbonat, base excess und Serumkaliumkonzentration (siehe Tab. 3). Die stärkeren Schwankungen bei der Abnahme II (Hkt - 29,0) ergeben sich aus der geringeren Zahl der entnommenen Proben (hier n = 2).

Tabelle 3:

Verhalten von pH, pCO_2, Standardbikarbonat, des base excess sowie der Serum-Kaliumkonzentration bei limitierter Dilution n = 4, außer unter II (n = 2)

		I	II	III	IV
Hkt (%)		35.0 ± 3.9	29.0 + 0 (n = 2)	19.4 ± 0.2 c	18.6 ± 0.8 c
pH art.		7.278±0.027	7.217 +0.037 (n = 2) a	7.286 ±0.032 a	7.343 ± 0.026 c
pH ven.		7.253±0.022	7.165 +0.024 (n = 2) a	7.237 ±0.042 a	7.292 ± 0.057 c
pCO_2 (mmHg)	art.	43.1 ± 1.0	47.9 + 2.2 (n = 2) a	43.8 ± 1.6 a	36.8 ± 3.0 a
	ven.	48.3 ± 1.3	54.4 + 1.7 (n = 2) b	52.9 ± 3.4 a	45.3 ± 3.0 a
AR (meq/l)	art.	19.2 ± 1.0	17.9 + 0.7 (n = 2) a	20.1 ± 1.3 a	20.1 ± 2.0 a
	ven.	19.4 ± 1.0	17.6 + 0.6 (n = 2) a	20.2 ± 1.1 a	20.5 ± 2.0 a
BE (meq/l)	art.	-6.4 ± 1.3	-7.9 + 0.6 (n = 2) a	-4.9 ± 1.5 a	-5.1 ± 2.5 a
	ven.	-6.2 ± 1.3	-8.1 + 0.7 (n = 2) a	-4.8 ± 1.2 a	-4.7 ± 2.5 a
K^+ (mval/l)		4.2 ± 0.4	4.0 + 0 (n = 2) a	3.7 ± 0.1 a	4.0 ± 0.3 a

Signifikanzprüfung gegenüber Kontrollwert:

a: $p > 0,05$ b: $p < 0,005$ c: $p < 0,025$ d: $p < 0,02$

e: $p < 0,01$ f: $p < 0,005$ g: $p < 0,001$

1.6 Veränderungen der Viskosität in vivo und in vitro

Es wurden folgende Viskositätsuntersuchungen durchgeführt:

1. In vivo Messungen (Tab. 4):
Während der schrittweisen Dilution mit Hämoglobinlösung wurde den Tieren arterielles Blut entnommen und dessen Viskosität und Hkt bestimmt. Die Viskosität des Plasmas wurde ebenfalls gemessen.

Tabelle 4:
Vollblut- und Plasmaviskosität in Abhängigkeit vom Schergrad bei limitierter Dilution in vivo

	I	II	III	IV
Hkt (%)	40.5 ± 1.8	22.0 ± 0.5 $_g$	7.1 ± 0.5 $_g$	9.1 ± 0.7 $_g$
Apparente Viskosität(cP)				
Schergrad 230 (sec $^{-1}$)	4.42 ± 0.31	2.37 ± 0.11 $_g$	1.42 ± 0.05 $_g$	1.52 ± 0.03 $_g$
115	4.99 ± 0.35	2.53 ± 0.13 $_g$	1.52 ± 0.05 $_g$	1.61 ± 0.04 $_g$
46	6.03 ± 0.47	2.82 ± 0.18 $_g$	1.70 ± 0.061 $_g$	1.86 ± 0.09 $_g$
23	7.4 ± 0.6	3.30 ± 0.27 $_g$	1.95 ± 0.10 $_g$	2.25 ± 0.15 $_g$
Plasma-Viskosität (cP)	1.52 ± 0.06	1.23 ± 0.03 $_e$	1.10 ± 0.02 $_g$	1.11 ± 0.02 $_g$
Relative Viskosität				
Schergrad 230 (sec $^{-1}$)	2.90 ±	1.93	1.29	1.37

Signifikanzprüfung gegenüber Kontrollwert:
a: $p \geq 0{,}05$ b: $p < 0{,}005$ c: $p < 0{,}025$ d: $p < 0{,}02$
e: $p < 0{,}01$ f: $p < 0{,}005$ g: $p < 0{,}001$

2. In vitro Messungen (Tab. 5):
Im R e a g e n z g l a s wurde frisches Vollblut, welches man Bastardhunden entnommen hatte, schrittweise mit Hämoglobinlösung diluiert. Hkt und Viskosität wurden nach jedem Verdünnungsschritt gemessen, desgleichen die jeweilige Plasmaviskosität; Tab. 5 zeigt das Ergebnis von 5 Meßreihen.

Tabelle 5:

Vollblut- und Plasmaviskosität in Abhängigkeit vom Schergrad bei limitierter Dilution in vitro

Hkt (%)	46.8 ± 1.6	39.3 ± 0.75	34.5 ± 0.67	30.9 ± 0.13
App. Viskosität (cP)				
Schergrad 230 (sec^{-1})	4.53 ± 0.19	4.05 ± 0.46	3.56 ± 0.13	3.06 ± 0.18
115	5.03 ± 0.25	0.83 ± 0.59	3.78 ± 0.12	3.16 ± 0.20
46	6.19 ± 0.29	5.38 ± 0.67	4.34 ± 0.15	3.66 ± 0.27
23	7.76 ± 0.57	6.35 ± 0.95	4.94 ± 0.25	4.11 ± 0.29
Plasma-Viskosität (cP)	1.43 ± 0.05	1.31 ± 0.005	1.22 ± 0	120 ± 0
Hkt (%)	25.0 ± 0	20.8 ± 0.57	15.25 ± 0.57	10.0 ± 0.27
App. Viskosität (cP)				
Schergrad 230 (sec^{-1})	2.58 ± 0.12	2.33 ± 0.10	1.87 ± 0.04	1.55 ± 0.01
115	2.71 ± 0.15	2.46 ± 0.12	1.94 ± 0.04	1.62 ± 0.03
46	3.08 ± 0.12	2.61 ± 0.13	2.03 ± 0.08	1.65 ± 0.05
23	3.3 ± 0.1	3.17 ± 0.22	2.3 ± 0.14	1.91 ± 0.14
Plasma-Viskosität (cP)	1.15 ± 0.005	1.14 ± 0.006	1.15 ± 0.02	1.13 ± 0.009

Die Schergrade, unter welchen die Viskositätsmessungen erfolgten, waren bei Vollblut 23 sec^{-1}, 46 sec^{-1}, 115 sec^{-1} und 230 sec^{-1}, bei Plasma 230 sec^{-1}. Alle Messungen wurden bei konstanter Temperatur von 37° C durchgeführt.

Abb. 5 zeigt das Ergebnis dieser Meßreihe. Die Plasmaviskosität (unterer Teil der Abb.) nimmt in vitro wie in vivo mit zunehmender Konzentration der Hämoglobinlösung ab, da die Eigenviskosität der Hämoglobinlösung niedriger ist als die des Plasmas. Bei der in vitro Messung ist diese Abnahme etwas geringer.

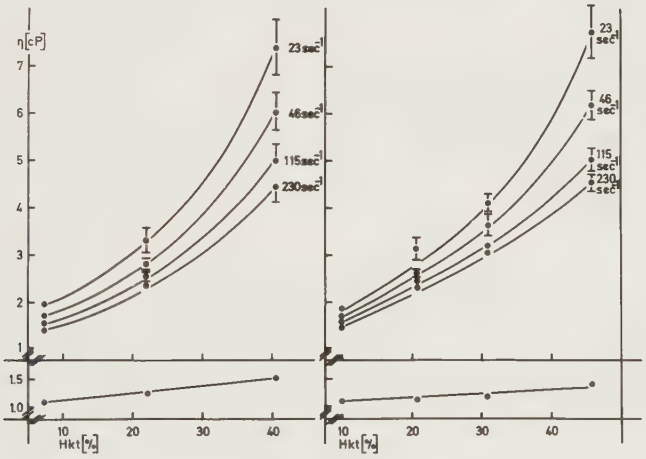


Abb. 5:
Verhalten der Viskosität in vivo und in vitro
links: Verhalten der Viskosität in vivo
rechts: Verhalten der Viskosität in vitro
oben: Messungen der Viskosität von Vollblut bei Schergraden von 23 sec^{-1}, 46 sec^{-1}, 115 sec^{-1}, 230 sec^{-1}
unten: Plasmaviskosität (Schergrad: 230 sec^{-1})
(Alle Messungen bei 37°C)

Im oberen Teil der Abbildung ist das Viskositätsverhalten des Vollbluts dargestellt: Die Abnahme der Viskosität erfolgt im Vergleich zum Hkt überproportional und ist umso ausgeprägter, je niedriger der Schergrad ist. Vergleicht man die Kurven der in vitro- und in vivo-Messungen bei entsprechenden Schergraden, so zeigt sich, daß Verlauf und Höhe jeweils weitgehend übereinstimmen.

2. Extreme Dilution durch isovolämischen Austausch (Gruppe II)

2.1 Überlebenszeit

Alle Tiere, deren Hämatokrit auf 7,1 % gesenkt wurde, verstarben innerhalb einer Stunde nach der zweistündigen Beobachtungsperiode.

2.2 Hämodynamische Veränderungen

Die gemessenen hämodynamischen Veränderungen sind in Tab.6 zusammengefaßt und in den Abbildungen 6 und 7 dargestellt.

2.2.1 Arterieller Mitteldruck

Im Gegensatz zur Gruppe I (limitierte Dilution) sinkt der arterielle Mitteldruck bis zum Hkt-Tief von 7,1 % von 143,0 $\pm$ 6.6 mm Hg auf 113.3 $\pm$ 16.3 mm Hg ab und beträgt am Ende der Beobachtungsperiode 93,3 $\pm$ 10.3 mm Hg.

2.2.2 Zentraler Venendruck und Blutvolumen

Der zentrale Venendruck nimmt kontinuierlich von 7.2 $\pm$ 1.4 auf 5.6 $\pm$ 1.1 mm Hg bei Hkt-Tief ab und erfährt einen weiteren Abfall auf 2,8 $\pm$ 1.9 mm Hg innerhalb der Beobachtungsperiode. Er verhält sich somit analog zum Blutvolumen, welches auf 48.5 $\pm$ 7.5 % des Ausgangswertes absinkt.

2.2.3 Herzminutenvolumen

Über den Verlauf der Dilution hin sinkt das Herzminutenvolumen von 181.4 $\pm$ 34.5 ml/kg min kontinuierlich ab, bei Abschluß der Beobachtungsperiode ergibt sich mit 86.9 $\pm$ 11.6 ml/kg min eine signifikante Differenz zum Ausgangswert.

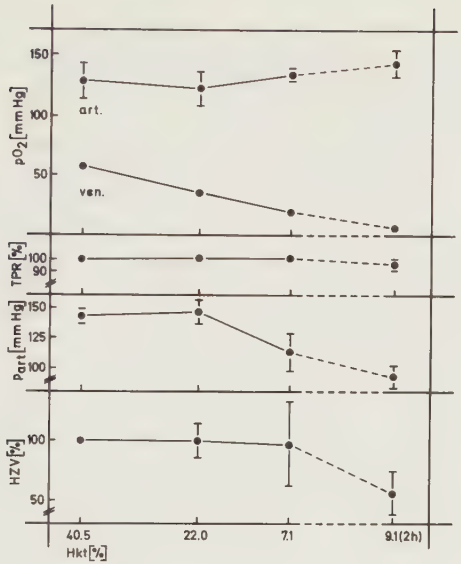


Abb. 6:
Verhalten des pO_2 sowie hämodynamische Veränderungen bei extremer Dilution mit Hb-Lösung
Abszisse: Hkt-Stufe bzw. Zeitpunkt der Messungen bei Dilution sowie nach zweistündiger Beobachtungsperiode (siehe auch unter B.6., Gruppe II).
(n = 4)

2.2.4 Herzfrequenz

Wie auch bei Gruppe I sinkt hier die Herzfrequenz während der Dilution ab und steigt innerhalb der Beobachtungsperiode wieder an.
Bei Ende der Beobachtungsperiode wird der Ausgangswert mit $145.0 \pm 12{,}6\ min^{-1}$ geringgradig überschritten.

2.2.5 Peripherer Gesamtwiderstand

Da sich der arterielle Mitteldruck zum HZV parallel verhält, bleibt der periphere Gesamtströmungswiderstand nahezu unverändert.

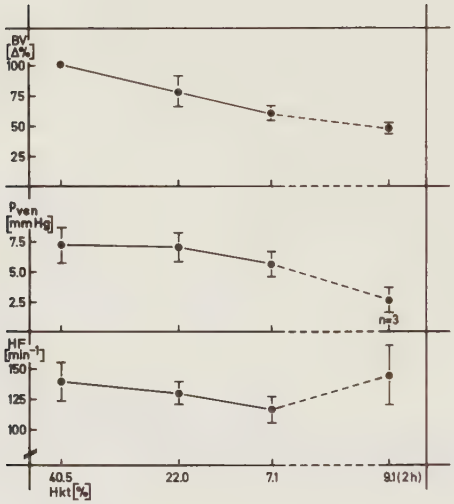


Abb. 7:

Verhalten von Blutvolumen, zentralvenösem Druck und Herzfrequenz bei extremer Dilution mit Hämoglobinlösung

Abszisse: Hkt-Stufe bzw. Zeitpunkt der Messungen bei Dilution sowie nach zweistündiger Beobachtungsperiode (siehe auch unter B.6., Gruppe II).
(n = 4)

Tabelle 6:

Änderung der hämodynamischen Parameter bei extremer Dilution. Dilutionsschritte bzw. Zeitpunkte der Messungen siehe unter B.6.,Gruppe II.

Hkt (%)	40.5 ± 1,8	22.0 ± 0.5 $_g$	7,1 ± 0.5 $_g$	9.1 ± 0.7 $_g$
Hb-gesamt (g%)	13.2 ± 0.5	9.1 ± 0.4	6.5 ± 0.7	6.5 ± 0.5
Hb-Plasma(g%)		2.3 ± 0.4	4.5 ± 0.6	4.0 ± 0.5
MAP (mm Hg)	143.0 ± 6.6	147.0 ± 9.6 $_a$	113.3 ±16.3	93.3 ± 10.5 $_e$
HZV (ml/kgmin)	181.4 ± 34.5	171.3 ±31.7 $_a$	142.8 ±16.1 $_a$	86.9 ± 11.6 $_b$
p_{ven} (mmHg)	7.2 ± 1.4	7.0 ± 1.2 $_a$	5.6 ± 1.1 $_a$	2.8 ± 1.9 (n = 3)
TPR	0.846 ± 0.180	0.850 ± 0.075 $_a$	0.858 ± 0.140 $_a$	0.816±0.240 $_a$
HF (min^{-1})	139.0 ± 15.2	130.3 ± 9.5 $_a$	117.0 ± 11.3 $_a$	145.0 ± 12.6 $_a$
BV (%)	100 ± 0	78.0 ± 13.5	60.2 ± 14.5	48.5 ± 7.5

Signifikanzprüfung gegenüber Kontrollwert:

a: $p > 0,05$ b: $p < 0,005$ c: $p < 0,025$ d: $p < 0,02$

e: $p < 0,01$ f: $p < 0,005$ g: $p < 0,001$

2.3 Verhalten von Hb im Gesamtblut und im Plasma

Wie auch bei limitierter Dilution erfolgt eine Abnahme des Gesamt-Hb und ein Anstieg des Plasma-Hb, beides jedoch in stärkerem Ausmaß (siehe Tab. 7 und Abb. 8).

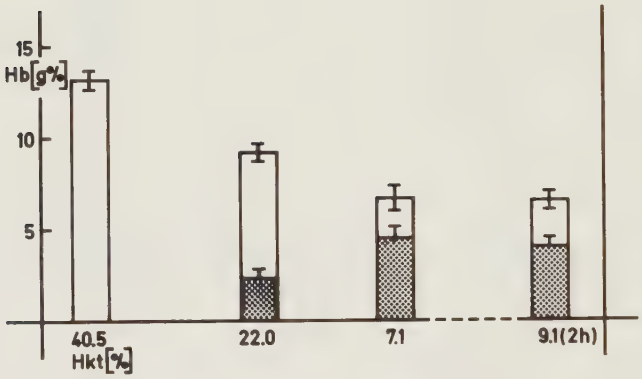


Abb. 8:

Hämoglobin-Gehalt im Gesamtblut und im Plasma

Abszisse: Zeitpunkt der Messungen bei Dilution sowie nach zweistündiger Beobachtungsperiode (siehe auch unter B.6., Gruppe II).

Ordinate: Hb-Gehalt in g%
Ganze Säulen: Gesamt-Hb;
Raster: Plasma-Hb
(n = 4)

Tabelle 7:

Änderung der Blutgase bei extremer Dilution
n = 4, soweit nicht anders angegeben.

		I	II	III	IV
Hkt (%)		40.5 ± 1.8	22.0 ± 0.5 $_g$	7.1 ± 0.5 $_g$	9.1 ± 0.7 $_g$
O_2-Cont. (Vol %)	art.	17.0 ± 0.7	12.1 ± 0.4 $_g$	8.4 ± 0.5 $_g$	8.6 ± 0.4 $_g$
	ven.	12.7 ± 1.0 $_g$	7.3 ± 0.6 $_f$	4.0 ± 0.5 $_g$	2.3 ± 0.7 $_g$
$AVDO_2$ (Vol %)		4.3 ± 0.6	4.8 ± 0.3 $_a$	4.4 ± 0.3 $_a$	6.3 ± 0.3 $_c$
O_2-Kap (Vol %)		17.7 ± 0.6 (n = 3)	12.7 ± 0.4 $_f$	8.7 ± 0.5 $_g$	8.8 ± 0.5 $_g$
pO_2 (mmHg)	art.	128.1 ± 14.7	121.8 ± 15.1 $_a$	133.2 ± 5.7 $_a$	143.3 ± 11.5 $_a$
	ven.	57.2 ± 3.2	35.4 ± 3.5 $_f$	19.6 ± 2.6 $_f$	6.9 ± 0.9 $_f$
HbO_2 (Sat %)	art.	96.6 ± 0.8 (n = 2)	95.4 ± 1.8 $_a$	96.1 ± 2.6 $_a$	97.9 ± 1.4 $_a$
	ven.	79.9 ± 5.9 (n = 3)	57.3 ± 4.8 $_b$	45.9 ± 5.8 $_d$	26.2 ± 7.8 $_e$
$AVDO_2$ (sat %)		16.7 ± 5.05 (n = 3)	38.1 ± 4.9 $_b$	50.2 ± 5.0 $_d$	71.7 ± 7.2 $_f$

Signifikanzprüfung gegenüber Kontrollwert:

a: $p > 0,05$ b: $p < 0,005$ c: $p < 0,025$ d: $p < 0,02$

e: $p < 0,01$ f: $p < 0,005$ g: $p < 0,001$

2.4 Veränderung der Blutgase

Die Veränderungen der Blutgase sind in Tabelle 7 zusammengefaßt und in Abb. 9 dargestellt.

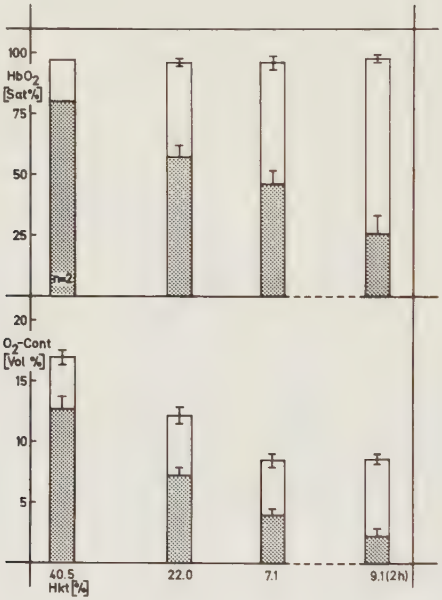


Abb. 9:

Änderung von O_2-Gehalt und O_2-Sättigung bei extremer Dilution
Abszisse: Hkt-Stufe bzw. Zeitpunkt der Messungen bei Dilution sowie nach zweistündiger Beobachtungsperiode (siehe auch unter B.6., Gruppe II).
Oben: Ganze Säulen : Arterielle Sättigung
Raster: venöse Sättigung des Hb
Weiße Säulen: Arterio-venöse O_2-Sättigungsdifferenz (AVD O_2 %
Unten: Ganze Säulen: Arterieller O_2-Gehalt
Raster: Venöser O_2-Gehalt
Weiße Säulen: Arterio-venöse O_2-Gehaltsdifferenz
(n = 4)

2.4.1 Verhalten des pO_2

Wie auch bei der Gruppe mit limitierter Dilution erfolgt keine signifikante Änderung des arteriellen pO_2; hingegen fällt der venöse pO_2 wie auch in Gruppe I kontinuierlich ab. **Der bei Abschluß der Beobachtungsperiode gemessene Wert von 6,9 ± 0,9 mm Hg stellt hier im Vergleich zum Ausgangswert (57,2 ± 3,2 mm Hg) eine hochsignifikante Änderung des venösen pO_2 dar.**

2.4.2 Verhalten der O_2-Kapazität des Gesamtblutes

Es ist eine stetige Abnahme der O_2-Kapazität zu beobachten wie auch bei limitierter Dilution. Sie beträgt jedoch bei Beendigung des Austausches (Hkt von 7,1 ± 0,5) immerhin noch 8,7 ± 0,5 Vol %.

2.4.3 Sättigung des Hb mit Sauerstoff

Die arterielle Sättigung des Hb mit O_2 hält sich über die gesamte Versuchsdauer hinweg auf nahezu 100 % wie auch in der Gruppe I, während die venöse Sättigung signifikant abnimmt. Dies bedeutet, auch im Vergleich zu den Versuchen mit limitierter Dilution, eine zunehmende Differenz zwischen arterieller und venöser Sättigung nicht nur innerhalb der Dilutionsphase, sondern auch während der Beobachtungsperiode.

2.4.4 Der Sauerstoffgehalt (O_2 - Vol %)

Der O_2-Gehalt des arteriellen Blutes nimmt wie auch der des venösen Blutes annähernd im gleichen Ausmaß bis zum Hkt-Tief hin ab, d.h., es werden trotz veränderter hämodynamischer Parameter gleiche Mengen O_2 entzogen oder, anders ausgedrückt, die $AVDO_2$ bleibt konstant. Innerhalb der Beobachtungsperiode nimmt jedoch die $AVDO_2$ im Gegensatz zu den Versuchen mit limitierter Dilution aufgrund sinkender venöser Sättigung weiter zu, obwohl sich der Hkt nicht mehr wesentlich ändert.

Tabelle 8:

Verhalten von pCO_2, pH, Standardbikarbonat, des base excess sowie der Serum-Kaliumkonzentration bei extremer Dilution n = 4, soweit nicht anders angegeben.

		I	II	III	IV
Hkt (%)		40.5 ± 1.8	22.0 ± 0.5 g	7.1 ± 0.5 g	9.1 ± 0.7
pH art.		7.280 ± 0.030	7.255 ± 0.022 a	7.172 ± 0.021 c	7.207 ± 0.07
pH ven.		7.253 ± 0.026	7.213 ± 0.012 a	7.114 ± 0.031 d	7.160 ± 0.07
pCO_2 (mmHg)	art.	39.6 ± 3.3	42.7 ± 3.1 a	41.9 ± 4.4 a	26.4 ± 5.8
	ven.	44.2 ± 1.3	51.4 ± 1.6 d	57.0 ± 2.1 f	39.2 ± 7.6
AR (meq/l)	art.	18.0 ± 0.9	18.0 ± 0.8 a	15.1 ± 1.5 a	14.3 ± 2.6
	ven.	18.1 ± 0.9	18.0 ± 0.7 a	16.1 ± 1.4 a	14.2 ± 2.6
BE meq/l)	art.	-8.2 ± 1.2	-7.9 ± 1.1 a	-13.2 ± 3.1 a	9.4 ± 1.8 (n =3)
	ven.	-8.1 ± 1.5	-8.2 ± 1.2 a	-10.3 ± 1.9 a	-9.6 ± 2.0 (n = 3)
K^+ (m val/l)		3.4 ± 0.1	3.3 ± 0.1 a	3.7 ± 0.2 a	3.5 ± 0.2

Signifikanzprüfung gegenüber Kontrollwert:

a: $p > 0{,}05$ b: $p < 0{,}005$ c: $p < 0{,}025$ d: $p < 0{,}02$

e: $p < 0{,}01$ f: $p < 0{,}005$ g: $p < 0{,}001$

2.5 Verhalten des Säure-Basenhaushaltes und der Serum-Kalium-Konzentration

Im Gegensatz zur Gruppe I ist hier eine pH-Verschiebung in den sauren Bereich wie auch ein Anstieg des venösen pCO_2 beim Hkt-Tief zu beobachten. Beide Werte normalisieren sich jedoch innerhalb der Beobachtungsperiode. Alle sonstigen Werte verändern sich wie auch bei der limitierten Dilution nicht signifikant (siehe Tab. 8).

D) Diskussion

1. Hämodynamische Veränderungen bei Dilution mit Hb-Lösung

"Die scheinbare Viskosität des Blutes, d.h. sein Fließverhalten, ist bekanntlich eine Funktion der Fließbedingungen und der Fließeigenschaften, d.h. letztlich der Plasmakomposition und des Hämatokritwertes" (96).

1.1 Fließbedingungen (Schergradabhängigkeit)

Die in vivo vorliegenden Fließbedingungen können für Viskositätsmessungen mit dem Rotationsviskosimeter durch Einstellung verschiedener definierter Schergrade in vitro weitgehend reproduziert werden. Da Blut im Bereich niedriger Schergrade eine "pseudoplastische" Flüssigkeit darstellt, ist seine Viskosität abhängig vom aktuellen Schergrad: Sie ist umso niedriger, je höher der Schergrad, und erst im Bereich hoher Schergrade (Schergrad 40 sec. $^{-1}$) zeigt sich ein schergradunabhängiges, sog. "Newtonsches" Viskositätsverhalten (8,19,57).

Die Viskosität von Plasma hingegen ist bei allen Schergraden gleich, Plasma zählt daher zu den Newtonschen Flüssigkeiten.

1.2 Fließeigenschaften

1.2.1 Einfluß des Hämatokritwertes

Neben der Höhe der jeweiligen Plasmaviskosität ist die Höhe der Gesamtviskosität von Blut, das als eine Suspension zellulärer Bestandteile in Plasma aufgefaßt werden kann, in erster Linie eine Funktion des Hämatokrits. Hierbei hat ein linearer Abfall des Hämatokrits, wie er auch in unseren Dilutionsversuchen erfolgt, einen überproportionalen Abfall der Viskosität zur Folge (18,66,84,106,115), der umso ausgeprägter ist, je niedriger der Schergrad ist, unter welchem das vom Hämatokrit abhängige Viskositätsprofil bestimmt wird.

1.2.2 Einfluß der "Plasmakomposition"

Bei der in unseren Versuchen durchgeführten Dilution mit Hämoglobinlösung sinkt nicht allein der Hämatokrit. Auch die Menge des ursprünglich vorhandenen Plasmas verringert sich stetig zugunsten der infundierten Hämoglobinlösung. Für den Einfluß der Hämoglobinlösung auf die Gesamtviskosität ist somit zum einen ihre Eigenviskosität von Interesse, zum anderen stellt sich die Frage, ob es durch die Hämoglobinlösung zu einer viskositätsverändernden Interaktion zwischen den zellulären Bestandteilen des Blutes kommt.

Eigene Messungen haben gezeigt, daß sich die von uns verwendete Hämoglobinlösung selbst wie eine Newtonsche Flüssigkeit verhält. Ihre Viskosität betrug bei allen gemessenen Schergraden einheitlich 1,1 cps. Dieses Newtonsche Viskositätsverhalten der Hämoglobinlösung wird auch von anderen Autoren bestätigt (22,112,115).

Auch eine Mischung von Hb-Lösung und Plasma verhält sich schergradunabhängig, wobei die Höhe der Viskosität von der Menge der zugesetzten Hb-Lösung abhängt. So erklärt sich bei unseren Versuchen mit 6%iger Hb-Lösung die Abnahme der Plasmaviskosität (unterer Teil der Abb. 5) durch die prozentuale Zunahme der Hb-Lösung, die selbst eine niedrigere Eigenviskosität als Plasma besitzt.

Bei einer Mischung von Hb-Lösung mit Humanalbumin, konnten LABRUDE et al. (51) anhand des Viskositätsverhaltens zeigen, daß eine Interaktion der Moleküle beider Lösungen nicht stattfindet. (Gleiches gilt auch für ihre Untersuchungen mit Mischungen von Hb-Lösung mit Rheomacrodex, Haemaccel, Subtosan, Dextran-Glucose, Plasmagel-Glucose und Plasmion).

Die Auswirkung der durch Hb-Lösung veränderten "Plasmaqualität" auf das Fließverhalten einer Erythrocytensuspension wurde von USAMI et al. (115) untersucht: Eine Erythrocytensuspension in Hb-Lösung, deren Konzentration von 0 g % Hb auf

6 g % Hb gesteigert wurde, zeigte bei einem konstant gehaltenen Hkt von 45 % eine Zunahme der Viskosität parallel mit dem zunehmenden Hb-Gehalt der Lösung. Es konnte ferner nachgewiesen werden,daß diese Steigerung der Gesamtviskosität allein auf einer Zunahme der Viskosität der Hb-Lösung beruhte, wie die Berechnung der relativen Viskosität (Quotient aus apparenter Viskosität und Viskosität der Hb-Lösung) ergab. Dies bedeutet, daß durch die zugesetzte Hb-Lösung keine Zellaggregation der Erythrocyten herbeigeführt wurde, was auch mikroskopisch bestätigt werden konnte (115).

Als Folge der o.g. Eigenschaften der Hb-Lösung zeigt mit Hb-Lösung diluiertes Vollblut in vitro ein Viskositätsverhalten, das dem anderer Plasmaersatzmittel vergleichbarer Eigenviskosität (z.B. Haemaccel), ähnlich ist (106).

So läßt Abb. 5 mit abnehmendem Hämatokrit einen exponentiellen Abfall der Gesamtviskosität erkennen, während die Plasmaviskosität die oben beschriebene lineare Abnahme erfährt. Es ist dabei offensichtlich, daß beim Gesamtblut die Viskositätssenkung in erster Linie auf der Abnahme des Hkt beruht, während die Viskositätsabnahme des Plasmas nur eine untergeordnete Rolle spielen kann. Ebenso ist aus der gleichen Abbildung zu ersehen, daß die größte Viskositätssenkung bis zu einem Hkt von 30 % erfolgt, und zwar am ausgeprägtesten bei niedrigem Schergrad. Unterhalb eines Hkt von 20 % haben sich die Kurven verschiedener Schergrade einander weitgehend genähert, d.h., die Viskositätsunterschiede bei verschiedenen Schergraden sind gering geworden. Dies entspricht der auch von SUNDER-PLASSMANN et al. gemachten Beobachtung, daß mit zunehmender Dilution nicht nur die Viskosität, sondern auch die Schergradabhängigkeit im Vergleich zu Vollblut wesentlich verringert wird (98, 106).

1.2.3 Vergleich zwischen dem Viskositätsverhalten in vivo und in vitro

SUNDER-PLASSMANN et al. konnten anhand von vergleichenden in vitro- und in vivo-Viskositätsmessungen bei Dilution von Blut

mit Dextran 60 zeigen, daß aus einer Viskositätssenkung in vitro keineswegs auf das in vivo-Viskositätsverhalten geschlossen werden kann (106): So wurde aufgrund der onkotischen Aktivität und der Ausscheidungscharakteristik für Dextran 60 in vivo ein stärkerer Viskositätsabfall für das Gesamtblut gefunden als in vitro, während der Anstieg der Plasmaviskosität in vivo aufgrund des Flüssigkeitseinstroms aus dem Interstitium geringer war als in vitro. Aus diesem Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium resultiert zudem eine lokale Hämatokritsenkung am Ort der Stasen, die insbesondere im Bereich der postkapillären Venolen zum Tragen kommt. In diesem Bereich des sogenannten prästatischen Viskositätsanstiegs (57,58,59), der durch den Übergang von Newtonschem zu Nicht-Newtonschem Strömungsverhalten gekennzeichnet ist, kann so eine Desaggregation des dort vorhandenen "Erythrocytennetzwerkes" erfolgen, so daß letztlich durch die Viskositätssenkung eine Verbesserung der Mikrozirkulation erfolgt, welche bei Hämodilution mit Dextran 60 für die Kapillaren des Skelettmuskels anhand von Messungen mit einer Doppelisotopenmethode (52) nachgewiesen werden konnte (66).

Darüber hinaus konnte von MESSMER et al. anhand von Messungen des lokalen O_2-Gewebedruckes mit Platinmehrdrahtelektroden gezeigt werden, daß bei normovolämischer Hämodilution (Hkt 20 %) durch die Verbesserung der kapillären Durchblutung die Sauerstoffversorgung der Gewebe trotz verminderten Blutsauerstoffgehaltes voll garantiert bleibt (67,68).

Im Gegensatz zum Verhalten der Blutviskosität bei Hämodilution mit Dextran 60 ergaben vergleichende Untersuchungen von SUNDER-PLASSMANN et al. (106) bei Dilution mit Gelatine in vitro wie in vivo nahezu gleiche Viskositätscharakteristika. Die unterschiedliche Eigenviskosität der Lösungen (Gelatine 1,25 cps - Dextran 60 3,50 cps) läßt nach diesen Ergebnissen keinen Schluß auf das in vivo Verhalten der Viskosität bei Hämodilution zu, da der onkotischen Aktivität, die bei

Dextran 60 einen Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium bewirkt, hier eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Vergleicht man das in vivo und in vitro Verhalten der Viskosität bei Hämodilution mit Hämoglobinlösung, so zeigen sich ebenso wie bei Hämodilution mit Gelatine keine wesentlichen Unterschiede (s. Abb. 5). In Analogie zu den Ergebnissen von SUNDER-PLASSMANN et al. (106) kann somit aus dem in vitro/in vivo Vergleich des Viskositätsverhaltens der Hämoglobinlösung folgendes geschlossen werden: Obwohl eine starke Senkung der apparenten Viskosität auch in vivo erfolgt (die aus der niedrigen Eigenviskosität der Hämoglobinlösung mit 1,10 cps zu erklären ist), ist ein Flüssigkeitseinstrom aus dem Interstitium bei Hämodilution mit Hämoglobinlösung aufgrund der onkotischen Aktivität nicht zu erwarten.

2. Spezielle Effekte der Hb-Lösung

2.1 Peripherer Strömungswiderstand

Nach dem Poiseulle'schen Gesetz ist aufgrund einer Senkung der lokalen Blutviskosität eine Abnahme des capillärvenösen Strömungswiderstandes zu erwarten (107).

Über eine Zunahme des arteriovenösen Druckgradienten wird so bei unverändertem Perfusionsdruck eine Zunahme des capillarvenösen Rückflusses möglich (106). Eine weitere Zunahme des Stromzeitvolumens resultiert zusätzlich aus der infolge der Dilution erniedrigten Fließschubspannung, da sich hierdurch die Anzahl der Stasebezirke verringert, so daß die Zahl der gleichzeitig perfundierten Venolen zunehmen kann. Als Folge des erhöhten venösen Rückstroms wird über eine vermehrte enddiastolische Füllung und eine erhöhte Faservorspannung ein Anstieg des Schlagvolumens bewirkt (35,36,106). Dies hat letztlich eine Erhöhung des Herzminutenvolumens zur Folge, deren Ausmaß unter normovolämischen Bedingungen zur Viskositätsabnahme in Beziehung steht (60, 101).

Eindrucksvoll belegt werden konnten diese Zusammenhänge durch Versuche mit Dextran 60, welche von MESSMER, SUNDER-PLASSMANN et al. mit dem Modell der normovolämischen Hämodilution, das auch wir für die Dilution mit Hämoglobinlösung benützten, durchgeführt wurden (69,101,108). Auffallend war in diesen Versuchen u.a. die Parallelität der Abnahme des totalen peripheren Widerstandes (TPR) mit der Viskositätssenkung (108). Es wurde dabei jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese Aussage über den TPR summarisch auf das gesamte Gefäßsystem unter den vorliegenden hämodynamischen Bedingungen zutrifft und zunächst keine Aussagen über die lokal unterschiedlichen Viskositäts- und Widerstandsverhältnisse erlaubt.

So ist auch bei unseren Versuchen mit Hämoglobinlösung das Verhalten des TPR unter diesem Gesichtspunkt zu betrachten. Trotz einer Senkung der Viskosität kommt es hier nicht zu einer Verminderung des TPR, auch nicht während des ersten Dilutionsschrittes, bei welchem die Hypovolämie noch nicht so stark ausgeprägt ist, daß sie allein die ausbleibende HZV-Steigerung erklären könnte (Bedeutung der Hypovolämie s. 3.1). Auffallend ist auch das gegensätzliche Verhalten des TPR im Vergleich zu Dilutionsversuchen mit Gelatine, die in vitro wie in vivo ähnliche Viskositätseigenschaften wie Hämoglobinlösung besitzt (s. auch 1.2.3) und ebenfalls relativ schnell aus der Blutbahn eliminiert wird. In den Versuchen von SUNDER-PLASSMANN et al. (108) am gleichen Versuchsmodell wird durch Gelatine sowohl eine Senkung des TPR als auch eine Steigerung des HZV während der Dilution bewirkt, wobei letztere allerdings nicht so stark wie bei Dextran 60 war.

Auch zeigten Versuche von SUNDER-PLASSMANN et al. (110), bei welchen die entnommene Blutmenge durch ein doppeltes Volumen Hämoglobinlösung ersetzt wurde, im ersten Dilutionsschritt (Senkung des Hkt von 42 % auf 32 %) einen Anstieg des TPR. Eine progrediente Zunahme des TPR wurde auch von UNSELD (114) nach Infusion von Hb-Lösung beobachtet.

Wenn aber, wie in unseren Versuchen, trotz signifikanter Abnahme der Viskosität keine Senkung des TPR auftritt, so bedeutet dies, daß es im Sinne des Poiseulle'schen Gesetzes zu einer Abnahme des perfundierten Gefäßquerschnittes gekommen sein muß. Ob dies jedoch dadurch erklärt werden kann, daß "eine erhöhte Sauerstoffzufuhr bei unverändertem Bedarf eine geringere Durchblutung erfordere, und sich der Kreislauf darauf einstellt" (114), erscheint fraglich, da in den eigenen Versuchen der Gesamt-Hb-Gehalt ebenso wie der O_2-Gehalt des Blutes kontinuierlich abnimmt (s.S. 1.3 und 1.4) und die O_2-Abgabe durch eine Linksverschiebung der O_2-Bindungskurve zusätzlich noch erschwert wird (s.S. 50).

Ebenso wenig zutreffend scheint die von UNSELD (114) diskutierte Hypothese, daß die "Druckerhöhung und Abnahme der Durchblutung aus einer möglichen Beziehung zur Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes durch das freie Hämoglobin, die einen entsprechenden Anstieg des Filtrationsdruckes erforderlich macht", zu erklären sei. Verwiesen wird hierbei auf die von SCHMIDT-NIELSEN et al. (96) getroffene Feststellung, daß das gesamte Hämoglobin der Erythrozyten in frei gelöstem Zustand eine dreifache Erhöhung des kolloidosmotischen Druckes zur Folge haben müßte.

Der kolloidosmotische Druck der in unseren Versuchen verwendeten 6%igen Hämoglobinlösung ist mit 40-50 mm Hg zwar annähernd doppelt so hoch wie der des Plasmas. Es wurde jedoch bei dem Vergleich des Viskositätsverhaltens von in vivo und in vitro durchgeführter Hämodilution mit Hämoglobinlösung bereits darauf hingewiesen, daß in vivo - insbesondere im Vergleich mit Dextran 60 - die kolloidosmotische Aktivität stromafreier Hämoglobinlösung als gering anzusehen ist.

Da die Abnahme des perfundierten Gefäßquerschnittes nicht aus den hämodynamischen Eigenschaften der Hämoglobinlösung zu erklären ist, kann nicht ausgeschlossen werden, daß es unter der Infusion von Hämoglobinlösung zu einer "aktiven" Vasokonstriktion kommt.

2.2 Bradycardie

Während bei Hämodilution mit Dextran 60 bzw. Gelatine im gleichen Versuchsmodell die Herzfrequenz im Vergleich zum Ausgangswert geringgradig zunahm (53,89), nimmt in unseren Versuchen sowohl bei extremer als auch bei limitierter Dilution mit Hämoglobinlösung die Herzfrequenz in der Austauschphase kontinuierlich ab (s. Abb. 2 und 7). Erst am Ende der zweistündigen Beobachtungsperiode, zu einem Zeitpunkt, in welchem bereits ein großer Teil der Hämoglobinlösung aus der Gefäßbahn eliminiert und eine Hypovolämie aufgetreten ist (s. 3.1), wird der Ausgangswert wieder erreicht.

Andere Autoren beobachteten bei differenten Versuchsbedingungen bei der Infusion von Hämoglobinlösung ebenfalls eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz:

KAPLAN et al. (48) entbluteten Hunde bis zu einem arteriellen Mitteldruck von 35 mm Hg und ersetzten die entzogene Blutmenge durch ein gleiches Volumen Hämoglobinlösung. Dieser Vorgang wurde bei einem Tier bis zu einem Hkt von 3 % wiederholt. Im Verlauf des Versuchs nahm die Herzfrequenz bis zu einem Hkt von 8 % ebenfalls kontinuierlich ab. Bei weiterem Austausch erfolgt eine Zunahme der Herzfrequenz, ohne daß jedoch der Ausgangswert erreicht wird.

Auch UNSELD (114) beobachtete nach einer Infusion von 55 ml Hb-Lösung bei Miniaturschweinen eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz.

Zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß die auftretende Bradycardie offensichtlich eine spezifische Eigenschaft der Hämoglobinlösung ist.

3. Volumeneffekte

3.1 Volumenwirkung beurteilt an den hämodynamischen Parametern

Daß neben der Senkung der Viskosität die Aufrechterhaltung der Normovolämie für die hämodynamische Kompensation bei Hämodilution

eine entscheidende Rolle spielt, konnte von MESSMER, KLOEVEKORN, SUNDER-PLASSMANN und HOLPER eindrucksvoll belegt werden (69,49,43,101,108).

Vergleichende Untersuchungen, bei welchen eine isovolämische Dilution einerseits mit Dextran 60, andererseits mit Gelatine durchgeführt wurde, zeigten, daß die Steigerung des HZV bei gleichen Hämatokritstufen in der Dextrangruppe wesentlich ausgeprägter war (108), wobei eine Parallelität zum zirkulierenden Blutvolumen bestand, welches bei der Anwendung von Dextran 60 im Gegensatz zu Gelatine aufrecht erhalten werden konnte.

Darüber hinaus blieb die Steigerung des HZV in der Dextrangruppe auch im Verlauf der zweistündigen Beobachtungsperiode nach Abschluß der Dilutionsphase erhalten, während bei Tieren der Gelatine-Gruppe das HZV bis unter den Ausgangswert abfiel (69).

Es konnte ferner gezeigt werden, daß die Verminderung des HZV in der Gelatinegruppe mit der auftretenden Hypovolämie korrelierte,da bei einer 2,5-fachen Mehrinfusion von Gelatine das Herzminutenvolumen dem der Tiere der Dextran-Gruppe mit dem Austauschverhältnis 1 : 1 entsprach (69,101).

Als Erklärung für dieses Verhalten wird angegeben, daß der bei Dilution auftretende viskositätssenkende Effekt nur wirksam werden kann, wenn im Sinne eines positiven Rückkoppelungsmechanismus über die Erhöhung des venösen Rückstromes eine vermehrte enddiastolische Füllung - zusammen mit einer erhöhten Faservorspannung - einen Anstieg des Schlagvolumens bewirkt (35,36). Die hieraus resultierende Strömungsbeschleunigung im Bereich der Mikrozirkulation kann dann durch eine Desaggregation der Erythrocyten und die damit verbundene Verminderung des Reibungskoeffizienten eine weitere Senkung der Viskosität bewirken (108).

Im Falle einer manifesten Hypovolämie und eines erniedrigten zentralen Venendruckes wird jedoch dieser Mechanismus weitgehend eingeschränkt. Bereits bei einer Verminderung des aktuellen Blutvolumens um 25 % erfolgt die Adaptation an eine verminderte O_2-Bindungskapazität nicht mehr ausschließlich durch eine Steigerung der Gewebsdurchblutung, sondern durch kompensatorische Erhöhung der arterio-venösen Sättigungsdifferenz (109, s.a. 4.2).

In unseren Versuchen nimmt in der Gruppe II (extreme Dilution) das gemessene Blutvolumen kontinuierlich ab (s. Abb. 6), desgleichen der zentrale Venendruck. Trotz Hypovolämie bleibt offensichtlich aufgrund der Viskositätsabnahme das Schlagvolumen bis zum Dilutionsende (Blut 7 %) noch weitgehend konstant. Das HZV kann bis zu diesem Punkt wenn auch nicht gesteigert, so doch aufrecht erhalten werden. Würde die Herzfrequenz nicht im gleichen Zeitraum absinken, wäre sogar eine - wenn auch geringe - Steigerung des HZV zu erwarten. Die anschließende zweistündige Beobachtungsperiode zeigt jedoch, daß der Hypovolämie und nicht der Herzfrequenz die entscheidende Rolle zukommt.

Obwohl hier die Herzfrequenz wieder bis zum Ausgangswert gesteigert wird, nimmt das HZV in der gleichen Zeit um die Hälfte ab (s. Abb. 6). Das Schlagvolumen zeigt gleichzeitig eine Abnahme um über 50 %.

Bei den Tieren der Gruppe I (limitierte Dilution) wurde auf eine Messung des Blutvolumens verzichtet, jedoch kann aus dem Absinken des zentralen Venendrucks, des Schlagvolumens und letztlich auch des HZV ebenfalls auf das Auftreten einer Hypovolämie in der Beobachtungsperiode geschlossen werden. Diese dürfte jedoch ein geringeres Ausmaß als bei extremer Dilution erreichen: Während der Dilutionsphase war trotz Abnahme der Herzfrequenz eine geringe Steigerung des HZV möglich und am Ende der Beobachtungsperiode war das Herzminutenvolumen noch

nicht signifikant unter dem Ausgangswert abgesunken.

Im Gegensatz zu der von uns beobachteten geringen Volumenwirkung betonen KAPLAN und MURTHY (48) aufgrund ihrer Versuche die Möglichkeit, mit "Hämoglobin als Plasmaexpander" das zirkulierende Blutvolumen aufrechterhalten zu können. Diese Autoren benutzten jedoch ein Modell, bei welchem die Tiere wiederholt bis zu einem arteriellen Mitteldruck von 35 mm Hg entblutet werden. Das entzogene Volumen wird bei jedem Schritt durch eine gleiche Menge Hb-Lösung (oder andere Volumenersatzmittel) ersetzt und dieser Vorgang bis zum Tod der Tiere oder bis zu einem Hkt-Minimum unter 5 % wiederholt. Aus der Tatsache, daß bei Tieren, deren Blut gegen Hämoglobinlösung ausgetauscht wurde, das jeweils entzogene Blutvolumen im Verlauf der Dilution konstant hoch sein konnte, bis der arterielle Mitteldruck wieder auf 35 mm Hg gesenkt war (im Gegensatz zu Vollblut, Dextran 60, Albumin und Kochsalz), wird auf die Fähigkeit der Hb-Lösung geschlossen,das Blutvolumen aufrecht erhalten zu können.

Bei diesen Versuchen wird davon ausgegangen, daß der arterielle Mitteldruck die Menge des zirkulierenden Blutvolumens widerspiegelt. Es ist jedoch bekannt, daß bei akut auftretender Hypovolämie durch die sog. sympatiko-adrenerge Reaktion eine Vasokonstriktion bewirkt wird, so daß der arterielle Blutdruck nach dem ersten volumenbedingten Abfall wieder ansteigt und somit kein Maß für das zirkulierende Blutvolumen darstellen kann.

Auch konnten JESCH et al. (45,47) zeigen, daß bei Versuchsmodellen, welche im wesentlichen durch zeitlich fixierte und konstant gehaltene Hypotonie gekennzeichnet sind, Tiere trotz identischer Behandlung starke Variationen blutchemischer Parameter aufweisen und so untereinander nicht vergleichbar sind. Wir halten es demnach für nicht erlaubt, aufgrund oben genannter Versuche auf eine Volumenwirksamkeit der Hämoglobinlösung zu schließen.

3.2 Halbwertzeit und Elimination der Hämoglobinlösung

Die bisher für verschiedene Versuchstiere ermittelten Halbwertzeiten von stromafreier Hämoglobinlösung sind unterschiedlich, liegen jedoch alle unter 4 Stunden. LOISANCE et al. fanden bei Kaninchen eine Halbwertzeit von 70 - 80 min. (55), SUNDER-PLASSMANN et al. bei Hunden von 110 min. (102), BIRNDORF et al. bei Affen von 120 min. (10), UNSELD bei Miniaturschweinen von 2 - 3 Stunden (114), RABINER bei Hunden von 4 Stunden (82).

BIRNDORF und LOPAS versuchen die bei ihren Versuchstieren im Vergleich zu RABINERS Hunden kürzere Halbwertzeit durch Speziesunterschiede zu erklären. Es ist jedoch auffällig, daß SUNDER-PLASSMANN et al. am Hund annähernd die gleiche Halbwertzeit wie BIRNDORF und LOPAS bei Affen ermittelten. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, daß bei RABINER unterschiedliche Versuchsbedingungen eine Rolle spielen: Während bei SUNDER-PLASSMANN et al. das Austauschvolumen 20 ml/kg Körpergewicht betrug (entsprechend 1,2 g Hb/kg Körpergewicht), wurden von RABINER zwischen 20 und 47 ml Hb-Lösung/kg Körpergewicht (entsprechend 1,4 bis 3,3 g Hb/kg Körpergewicht) anstelle der gleichen entzogenen Blutmenge infundiert. Unterschiede bestehen auch in der Methode der Bestimmung der Plasma-Clearance der infundierten Hb-Lösung: SUNDER-PLASSMANN et al. benutzten J^{125} markiertes Hämoglobin, RABINER hingegen eine modifizierte Benzidin-Methode nach CROSBY (25).

Im Hinblick auf die Elimination der Hämoglobinlösung konnten SUNDER-PLASSMANN et al. ca. 5 - 10 Minuten nach der Infusion Hämoglobin im Ductus thoracicus nachweisen. 60 Min. nach der Infusion hatte der Hämoglobinspiegel in der Lymphe des Ductus thoracicus nahezu die gleiche Höhe wie der Plasmahämoglobinspiegel, so daß auf einen beträchtlichen transkapillären Verlust des Hämoglobins geschlossen werden konnte. Dies korreliert zeitlich gut mit der in den vorliegenden Versuchen aufgetretenen Hypovolämie (s.S. 3.1). Darüberhinaus konnten SUNDER-PLASSMANN et al. 4 Stunden nach der Infusion nur noch 10 % des

infundierten Hämoglobins intravaskulär nachweisen, während 30 % im Urin gemessen wurden. RABINER stellte ebenfalls nach 4 - 5 Stunden lediglich 9,3 ± 9,7 % im Urin fest, im Plasma hingegen noch 40,4 ± 8,5 %. Gleichzeitig wurden in der Leber 23,4 ± 7,7 %, in der Milz 4,5 ± 1.0 % und in der Niere 10,6 ± 10,7 % des gesamten infundierten Hämoglobins nachgewiesen (82). Berücksichtigt man die von RABINER et al. ermittelte längere Halbwertzeit der Hämoglobinlösung, so scheint die von SUNDER-PLASSMANN et al. gefundene Hämoglobinmenge im Urin zu der von RABINER ermittelten keineswegs widersprüchlich. Da auch bei SUNDER-PLASSMANN et al. nach 4 Std. der größte Teil des infundierten Hämoglobins weder im Urin noch im Plasma nachgewiesen wurde, mag die von RABINER ermittelte Verteilung des Hämoglobins in den einzelnen Organen durchaus zutreffend sein.

Hinweise auf eine ähnliche Verteilung des Hämoglobins finden sich auch bei einer Untersuchung von UNSELD (113). Er ermittelte nach Infusion von J 131 markiertem Hämoglobin nach 1 Std. durch Ganzkörperscintigraphie in Leber und Niere die höchsten Aktivitäten. Diese waren jeweils fast doppelt so hoch wie diejenigen in Herz und Blase.

Daß im Urin nur ein Teil des infundierten Hämoglobins ausgeschieden wird, ist nach Untersuchungen von ANDERSEN (5) nicht überraschend: Bei Versuchen an Hunden stellte er bei steigender Hämoglobindosis fest, daß erst ab einem Plasmaspiegel von 70 mg % Hb Hämoglobin im Urin nachgewiesen werden kann. Dies ist daraus zu erklären, daß freies Hämoglobin an Haptoglobin gebunden und im RES abgebaut wird, während der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex nicht in der Niere filtriert werden kann. Wird die Kapazität des Haptoglobinsystems überschritten, so kann freies Hämoglobin im Urin erscheinen. Jedoch war nach Berechnungen von ANDERSEN et al. (5) und RABINER et al. (82) die im Urin ausgeschiedene Menge stets geringer als aufgrund der im Plasma vorhandenen Menge freien Hämoglobins zu erwarten gewesen wäre. Es wird daher angenommen, daß auch freies Hämoglobin im Gewebe metabolisiert wird. Die vorrangige Bedeutung

der Leber bei der Metabolisierung des Hämoglobins bestätigen auch andere Autoren (74,76); die Fähigkeit der Niere, Hämoglobin aktiv zu reabsorbieren, wird von ERICSSON et al. (27) und LATHEM et al. (53) nachgewiesen.

Die kurze intravasale Verweildauer der Hämoglobinlösung ist wahrscheinlich durch den Zerfall des tetrameren Hämoglobinmoleküls in Dimere und Monomere und durch transkapillären Abstrom zu erklären (34,97).

4. Sauerstoffversorgung bei Dilution mit Hb-Lösung

4.1 Sauerstofftransport des Plasma-Hb

Ziel bei Infusionen von Hämoglobinlösung ist, nicht nur ein Volumenersatzmittel mit rheologisch möglichst günstigen Eigenschaften einzusetzen, sondern darüberhinaus die Fähigkeit des Hämoglobinmoleküls zu nutzen, Sauerstoff zu transportieren.

Bereits 1934 zeigten AMBERSON et al. (1) an Hunden und Katzen, bei welchen das Blut gänzlich gegen eine Ringer-Lactat-Lösung, die freies Hämoglobin enthielt, ausgetauscht wurde, daß diese Eigenschaft des Hämoglobinmoleküls auch für freies Hämoglobin gilt.

Eine Oxydation des Hämoglobins zu Methämoglobin, bei welchem durch irreversible Sauerstoffbindung am dreiwertigen Hämoglobineisen eine Abgabe des Sauerstoffes nicht mehr möglich ist, wurde von AMBERSON damals in hohem Ausmaß beobachtet (1): 36 Stunden nach dem Austausch von Vollblut gegen Rinderhämoglobin - Ringerlactat, welcher bei Hunden und Katzen durchgeführt wurde, waren 50 % des noch vorhandenen Hämoglobins zu Methämoglobin umgewandelt und somit für den Sauerstofftransport wertlos. Im Gegensatz hierzu konnte AMBERSON 1949 nach Infusion von Hämoglobin, welches aus Erythrocyten von Menschen gewonnen wurde, keine nennenswerte Methämoglobinbildung beobachten. RABINER et al. stellten ebenfalls keine Methämoglobinbildung fest (82).

Zur Frage der Methämoglobinbildung dürften auch die Versuche von FURLAN und BACHOFEN (29) von Bedeutung sein, welche in vitro die Autooxydation von Human-Hämoglobin zu Methämoglobin bestimmten: Nach 20 Std. war bei einem pO_2 von 126 mm Hg die Hälfte in Plasma gelösten Hämoglobins zu Methämoglobin oxydiert. Bei einem pO_2 von 57 mm Hg betrug die Halbwertszeit für Hämoglobin 12 Std., bei einem pO_2 von 23 mm Hg 7 Std. Es zeigte sich dabei auch, daß die Rate der Autooxydation bei einem pO_2 von 126 mm Hg in den ersten Stunden zunahm und erst nach 12 Stunden einen konstanten Wert erreichte. Inwieweit diese in vitro Ergebnisse auch in vivo Gültigkeit haben, wird von den Autoren diskutiert: Sie nehmen in vivo bei einem mittleren pO_2 von 60 mm Hg eine 50%ige Umwandlung des freien Hämoglobins zu Methämoglobin innerhalb von 12 Std. an.

Überträgt man dies auf unsere Versuche und zieht dabei in Betracht, daß die Methämoglobinbildung in den ersten Stunden noch gering ist, daß ferner die intravasale Verweildauer des Hämoglobins mit einer Halbwertzeit von 110 Min. charakterisiert wird (s. 3.2), so dürfte der Methämoglobinbildung hier nur eine untergeordnete Rolle zukommen.

Eine Bestimmung der Methämoglobinbildung in einem unseren Versuchen entsprechenden Modell wurde erst kürzlich von JESCH et al. (46) durchgeführt: Unmittelbar nach dem Austausch von 2/3 des Blutvolumens gegen Hämoglobinlösung lagen 4,4 % des Gesamthämoglobins als Methämoglobin vor; 4 Stunden später war der Prozentsatz an Methämoglobin lediglich auf 6,7 % im Mittel angestiegen.

Gegen eine bedeutsame Methämoglobinbildung spricht auch die in unseren Versuchen festgestellte Übereinstimmung von berechneter und gemessener Sauerstoffkapazität des Plasma-Hämoglobins (s.S. 14), wie sie auch von RABINER et al. gefunden wurde (82).

Da das Plasma-Hämoglobin also fast vollständig für die Sauerstoffaufnahme und -abgabe zur Verfügung stehen kann, erhöht sich bei Dilution mit 6%iger Hämoglobinlösung die Sauerstoff-

kapazität des Plasmas. Hierbei kann zugrunde gelegt werden, daß 1 g Hämoglobin 1,2 - 1,3 ml O_2 bindet und eine 6%ige Hb-Lösung eine O_2-Kapazität von 7,6 Vol% hat (102,111).

Neben der Tatsache, daß das Plasma-Hämoglobin Sauerstoff aufnehmen und transportieren kann, ist jedoch auch die hierbei vorliegende Charakteristik der Sauerstoffbindungskurve von entscheidender Bedeutung. SUNDER-PLASSMANN et al. konnten für Hb-Lösung, wie sie auch in den vorliegenden Versuchen verwendet wurde, eine deutliche Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve im Vergleich zu Vollblut nachweisen (110,111). Als Gründe dafür sind das Fehlen des 2,3 DPG im Plasma, die Dilution des Plasma-Hämoglobins per se im Vergleich zu Vollblut sowie die unterschiedliche Korrektur des Bohrfaktors (die letztlich dazu führt, daß das Plasma-Hb bei einem pH von 7,4 mit dem Hb der Erythrozyten bei einem pH von 7,25 verglichen wird) in Diskussion (26,54,102).

4.2 Sauerstofftransport des Gesamtblutes

Wie bereits erwähnt, wird bei Hämodilution mit Hämoglobinlösung der durch eine Abnahme der Erythrozytenzahl bedingte Hämoglobinverlust durch infundiertes Plasmahämoglobin zu einem gewissen Grad wieder ausgeglichen. Der ursprüngliche Hämoglobingehalt konnte jedoch in unseren Versuchen nicht in voller Höhe aufrecht erhalten werden (s. Abb. 3 und 8). Hieraus ergibt sich eine Abnahme der O_2-Kapazität (Tabelle 2 und 7).

Prinzipiell kann jedoch trotz einer Abnahme der O_2-Kapazität die O_2-Transport-Kapazität, welche sich aus dem O_2-Blutgehalt (Hb in g% x 1,34) und dem Herzminutenvolumen errechnet, bei normovolämischer Dilution aufrechterhalten bzw. gesteigert werden: HINT ermittelte theoretisch, daß die maximale O_2-Transportkapazität bei einem Hämatokrit zwischen 30 % und 35 % liegt und nicht bei einem Hämatokrit von 45 % (41). Schon zuvor hatte CROWELL experimentell gefunden, daß Tiere mit einem Hkt von 35 % eine größere Schockresistenz aufweisen als solche mit einem Hkt von 45 % (23,24).

Die dilutionsbedingte Senkung der Viskosität hat nämlich eine Steigerung des Herzminutenvolumens zur Folge, so daß trotz Abnahme des O_2-Blutgehaltes bei einem Hkt zwischen 30 % und 35 % sogar eine Erhöhung der O_2-Transportkapazität resultiert. HOLPER, MESSMER und SUNDER-PLASSMANN konnten den von HINT ermittelten Verlauf der Kurve für die O_2-Transportkapazität in Abhängigkeit vom Hkt bestätigen (39,43,60,105), wobei die Verwendung von Dextran 60 die für die HZV-Steigerung als wesentliche Voraussetzung angesehene Erhaltung der Normovolämie garantiert. Da jedoch in unseren Versuchen infolge der auftretenden Hypovolämie eine Steigerung des HZV ausbleibt und der Hb-Gehalt trotz infundierter Hb-Lösung insgesamt abnimmt, sinkt auch die O_2-Transportkapazität in unseren Versuchen mit zunehmendem Dilutionsgrad ab.

Das Verhalten der O_2-Transportkapazität in Abhängigkeit vom Hkt wäre somit bei Hämodilution mit Hb-Lösung ähnlich wie bei Dilution mit Gelatine. Auch dort wird - im Gegensatz zur Dilution mit Dextran 60 - keine Zunahme der O_2-Transportkapazität im Hämatokritbereich zwischen 49 % und 30 % erreicht (69). Erst unterhalb eines Hkt von 10 % wäre unter normovolämischen Bedingungen bei Hämodilution mit 6%iger Hämoglobinlösung eine höhere O_2-Transportkapazität als bei Dilution mit Dextran 60 zu erwarten, da hier der O_2-Transport des Plasma-Hämoglobins die O_2-Kapazität noch zu einem gewissen Grad aufrecht erhalten würde. Hiervon wäre theoretisch - im Vergleich zu der Steigerung des Herzminutenvolumens bei Dilution mit Dextran 60-in diesem Hkt-Bereich eine größere Effektivität für die Höhe der O_2-Transportkapazität zu erwarten.

Deutlich wird dies bei einem Hkt von 0 %: Hier wäre bei Nicht-Sauerstofftransportierenden Plasmaersatzlösungen die Sauerstofftransportkapazität als Produkt aus Herzminutenvolumen und O_2-Kapazität sehr niedrig, da die O_2-Kapazität lediglich durch die Menge des physikalisch gelösten Sauerstoffs bestimmt wird, welche sehr gering ist. Die Menge des an Plasma-Hb chemisch gebundenen Sauerstoffs wäre bei gleichem Sauerstoffdruck

ungleich höher, so daß bei einem Hkt von 0 % bei Hämodilution mit Hb-Lösung theoretisch eine deutlich höhere O_2-Transportkapazität als bei Dilution mit Nicht-Sauerstofftransportierenden Plasmaersatzmitteln zu erwarten wäre.

4.3 Sauerstoffextraktion und venöser pO_2

Ist infolge einer Verminderung des aktuellen Blutvolumens eine Steigerung der Gewebsdurchblutung nicht möglich, so kann bei einer Abnahme der Sauerstofftransportkapazität (O_2TK) die Sauerstoffaufnahme ($O_2TK \times AVDO_2$) nur durch eine kompensatorische Zunahme der arteriovenösen Sättigungsdifferenz aufrecht erhalten werden.

Nach SUNDER-PLASSMANN tritt diese Kompensation bereits ab einer Verminderung des aktuellen Blutvolumens um 25 % ein (109).

Auch in unseren Versuchen erfolgte eine signifikante Zunahme der arteriovenösen Sättigungsdifferenz (s. Abb. 4 und 9). Es zeigte sich ferner, daß hierdurch die Differenz zwischen arteriellem und venösem O_2-Gehalt während der Dilutionsphase bei extremer wie limitierter Dilution bis zum Hkt-Minimum von 7,1 % bzw. 19,5 % in Höhe des Ausgangswertes gehalten wurde. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß das Herzminutenvolumen in der gleichen Zeit noch keine signifikante Verminderung erfahren hat.

Andererseits geht jedoch die Steigerung der arteriovenösen Sättigungsdifferenz mit einer Abnahme des zentralvenösen pO_2 (s. Abb. 1 und 6) und somit des mittleren Gewebs-pO_2 einher.

So war der venöse pO_2 bei der Gruppe I (limitierte Dilution) bei Dilutionsende auf 32,9 mm Hg abgefallen, bei der Gruppe mit extremer Dilution zum gleichen Zeitpunkt dagegen auf 19,6 mm Hg.

Während bei der erstgenannten Gruppe innerhalb der zweistündigen Beobachtungsperiode der zentralvenöse pO_2 weiter auf 24,9 mm Hg absank, wies die Gruppe mit extremer Dilution am Ende der Beobachtungsperiode einen venösen pO_2 von nur noch 6,9 mm Hg auf: Die arteriovenöse Sättigungsdifferenz war gleichzeitig auf 71,7 % angestiegen, ebenso war eine zunehmende Sauerstoffextraktion zu verzeichnen, welche während der Dilutionsphase noch unverändert war.

Ursache dürfte bei diesen Tieren die signifikante Abnahme des HZV um über 50 % in der Beobachtungsperiode sein - eine Folge der bereits besprochenen progredienten Hypovolämie.

Alle Tiere, deren venöser pO_2 zuletzt 6,9 mm Hg betrug, verstarben an Hypoxie, während drei der vier Tiere mit limitierter Dilution (venöser pO_2 24, 9 mm Hg am Ende der Beobachtungsperiode) langfristig überlebten.

Nach PALANI et al. (79) soll ein Gewebs-pO_2 von 13 mm Hg ausreichend sein, um die Sauerstoffversorgung der Mitochondrien sicherzustellen. Die Autoren berichten, daß in ihren Versuchen mit totalem Blutaustausch gegen Hb-Lösung Affen einen Gewebs-pO_2 unter 13 mm Hg tolerierten. Der niedrige pO_2 von 13 mm Hg resultiert aus dem P_{50} von 13,5 mm Hg der Hämoglobinlösung einerseits und aus der hohen Sauerstoffextraktion von über 50 % andererseits. Der venöse pO_2 bei einem Hkt von 0% wird in einer anderen Arbeit der Autoren (78), welche die gleichen Versuche beschreibt, mit 17,4 $\pm$ 4,6 mm Hg angegeben. Hierbei wurden die Tiere mit Raumluft künstlich beatmet.

Es ist demnach fraglich, ob die Abnahme des HZV in der zweistündigen Beobachtungsperiode allein für die bei extremer Dilution auftretende Hypoxie verantwortlich gemacht werden kann. Wie bereits erwähnt, wurde für Hämoglobinlösung eine linksverschobene O_2-Bindungskurve ermittelt, d.h. der vom Plasma-Hb transportierte Sauerstoff kann, verglichen mit Vollblut, erst bei einem niedrigeren pO_2 abgegeben werden.

Eine quantitative Untersuchung über die Höhe der O_2-Extraktion aus dem Plasma-Hämoglobin im Vergleich zum Erythrozyten-Hb wurde von KAPLAN und MURTHY durchgeführt (48):

Bei schrittweiser isovolämischer Dilution mit 6%iger Hämoglobinlösung bis zu einem Hämatokritwert, der die Hälfte des Ausgangswertes (von 35 %) betrug, wurden arterieller und venöser Hämoglobin- und Sauerstoffgehalt bestimmt, wobei die Messungen für Erythrozyten und Plasmahämoglobin getrennt erfolgten. Es zeigte sich, daß die Sauerstoffabgabe an das Gewebe bei einer Freisetzung bis zu 50 % des im Gesamtblut vorhandenen Sauerstoffes nahezu ausschließlich aus dem Hämoglobin der Erythrozyten erfolgte. Erst nach Überschreitung dieses Wertes wurde auch von Plasmahämoglobin Sauerstoff freigesetzt. Die Hälfte seines Sauerstoffes hatte es abgegeben, wenn die Sauerstoffabgabe der Erythrozyten bereits vollständig erfolgt war. Es wurde daraus geschlossen, daß das Plasma-Hämoglobin nur an Organe mit hoher Sauerstoffextraktion (z.B. Herz) oder unter hypoxischen Bedingungen Sauerstoff abgibt. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit der bereits erwähnten Linksverschiebung der O_2-Bindungskurve der Hämoglobinlösung.

Versuche von LOISANCE am Kaninchen (49) zeigten ebenfalls, daß gegen Blut ausgetauschte Hb-Lösung nur teilweise Sauerstoff abzugeben vermag: Aus einer Verminderung des Hkt um 48,5 $\pm$ 1,5 % resultierte eine Senkung des Gesamthämoglobins um 28,1 $\pm$ 0,3 %. Nach 10 Minuten war die Hämoglobinlösung zu 28 % am Sauerstofftransport, jedoch nur mit 13 % an der Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe beteiligt.

Untersuchungen von SUNDER-PLASSMANN et al. ergaben ferner, daß bei einem Austausch von 20 ml/kg die O_2-Bindungskurve für das Plasma-Hb zwar linksverschoben, die des Vollblutes nahezu unverändert war. Andererseits ergab sich eine signifikante Linksverschiebung der Kurve für Vollblut, wenn das Plasma-Hämoglobin mehr als 50 % des Gesamthämoglobins betrug (102).

Versuche mit ähnlichen Ergebnissen liegen auch von GREENBURG et al. vor (31).

Um Ausmaß und Bedeutung der Linksverschiebung der O_2-Bindungskurve nach Hämodilution mit Hämoglobinlösung zusammen mit den Auswirkungen auf den Gewebs-pO_2 voll erfassen zu können, sind weitere Untersuchungen nötig.

Prinzipiell kann jedoch unter normovolämischen Bedingungen eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Gewebes nach Dilution mit Hämoglobinlösung erzielt werden; dies konnten SUNDER-PLASSMANN et al. anhand lokaler Gewebs-pO_2-Messungen bei Niere, Dünndarm, Leber und Skelettmuskulatur nach Blutaustausch gegen die doppelte Menge Hämoglobinlösung (Hkt-Tiefstwert 10 %) zeigen (111). Es ergab sich allerdings auch hier, daß der Anwendung von Hämoglobinlösung nicht nur aufgrund der Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, sondern vor allem infolge des unzureichenden Volumeneffekts Grenzen gesetzt sind.

5. Stromafreie Hämoglobinlösung als Blutersatzlösung

Für künstliche (kolloidale) Infusionslösungen wurden von GRÖNWALL (32) sowie in Ergänzung dazu vom "National Research Council" (75) Eigenschaften gefordert, welche im Wesentlichen folgende Punkte betreffen:

Kolloidosmotischer Effekt, ausreichende Halbwertszeit, günstiges Viskositätsverhalten, keine Beeinflussung der Hämostase bzw. Koagulation, keine Auswirkung auf Koagulation bzw. Lyse der Erythrozyten, Vollständigkeit von Ausscheidung bzw. Abbau der Infusionslösung ohne Störung der Funktion der Niere oder anderer Organe; keine Toxizität, Pyrogenität, Antigenität oder Sensibilisierung; serienmäßige Herstellbarkeit mit standardisierten, bekannten Eigenschaften; lange Haltbarkeit und Lagerfähigkeit.

Für Hämoglobinlösung sind zusätzlich Aufnahme, Transport und Abgabe von Sauerstoff unter physiologischen Bedingungen zu fordern.

5.1 Vorteile stromafreier Hämoglobinlösung

Folgende der obengenannten Eigenschaften werden nach Untersuchungen verschiedener Autoren von stromafreier Hämoglobinlösung erfüllt:

Die Herstellung pyrogenfreier, stromafreier Hämoglobinlösung ist nach dem von RABINER et al. bzw. BONHARD angegebenen Verfahren möglich (11,80-83). (Eine einfachere und billigere Herstellungsmethode wurde kürzlich von BROWDIE und SMITH (14) angegeben.)

Eine Schädigung der Nieren, bzw. eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist bei Verwendung dieser stromafreien Hb-Lösung nach Aussage zahlreicher Autoren nicht nachweisbar (10,50,80,83,85,86, 87,113). BURCK et al. berichteten allerdings erst kürzlich, daß nach Infusion stromahaltiger wie auch stromafreier Hämoglobinlösung bei Kaninchen ein akutes Nierenversagen in beiden Gruppen ohne Unterschied aufgetreten sei (16). Als Ursache wird eine direkte Toxizität des freien Hämoglobins ausgeschlossen und eine renale Ischämie diskutiert, bei welcher das Haptoglobin-Hämopexinsystem eine Schlüsselrolle einnehmen soll. Ein speziesbedingtes Verhalten können die Autoren hierbei nicht ausschließen.

Störungen der Lungenfunktion treten nach Applikation stromafreier Hämoglobinlösung nicht auf (93,94), auch lassen sich histologische Veränderungen der Lunge, die speziell auf eine Schädigung durch Hämoglobin zurückzuführen sind, nicht nachweisen (94).

Veränderungen der Leber wurden von RELIHAN und LITWIN bei histologischer Untersuchung nach Infusion von Hämoglobinlösung ebenfalls nicht gefunden (86), allerdings halten PALANI et al. bei vorgeschädigter Leber die Infusion von Hämoglobinlösung aufgrund der hohen Beteiligung der Leber am Abbau der Gallenpigmente für problematisch (79). Eine Einschränkung der Funktion des Dünndarms nach Infusion stromafreier Hämoglobinlösung, getestet an der Absorption von d-Xylose, konnte von SCHIER et al. ausgeschlossen werden (92).

Der Einfluß stromafreier Hämoglobinlösung auf die Blutgerinnung wurde von MOSS et al. (72), untersucht. Hierbei wurde aufgrund einer verminderten Aktivität des Faktors VIII eine Gerinnungshemmung festgestellt, die durch Absorption von Hb-Lösung mit hydriertem Aluminiumhydroxid eliminiert werden kann.

Ein geringer antigener Effekt von menschlichem Hämoglobin wurde bei Kaninchen von mehreren Autoren festgestellt (17,40,91), jedoch für speziesspezifisch angesehen (79). Von AMBERSON wurde nach Infusion von Humanhämoglobin bei Patienten keine Antigenität beobachtet (3).

Stromafreie Hämoglobinlösung erfüllt somit einen Teil der obengenannten Forderungen an eine Infusionslösung. Diese werden jedoch von anderen gebräuchlichen Plasmaersatzlösungen ebensogut erfüllt, so daß der spezielle Vorteil der Hämoglobinlösung in der Fähigkeit des Sauerstofftransportes gesehen werden muß.

Es wurde bereits besprochen, daß Hämoglobinlösung Sauerstoff aufnehmen und transportieren kann. Die Vorteile, die sich gegenüber Nicht-sauerstofftransportierenden Plasmaersatzmitteln ergeben, sind jedoch aufgrund der im nächsten Abschnitt besprochenen Nachteile vorläufig als theoretisch zu betrachten:

Als Grenzwert der Hämodilution wird für die Klinik derzeit ein Hkt unter 30 % (60) bzw. eine Hämoglobinkonzentration unter 10 g% angesehen. Wird diese Grenze unterschritten, so wird die Gabe von Konzentraten gewaschener Erythrozyten statt Vollblut empfohlen, um die Gefahr der Hepatitisübertragung zu verringern (99). Es scheint nicht ausgeschlossen, daß stromafreie Hämoglobinlösung eine Möglichkeit bietet, einen Hkt von 30 % unter Verzicht auf Erythrozytenkonzentrate zu unterschreiten.

Eine vorteilhafte Anwendung stromafreier Hämoglobinlösung wäre auch bei Patienten mit eingeschränkter cardio-pulmonaler Leistungsfahigkeit denkbar: Cardio-pulmonale Leistungsfähigkeit ist Voraussetzung für Hämodilution mit herkömmlichen Plasmaersatz-

mitteln, da eine akute Steigerung des Herzminutenvolumens im Sinne einer adäquaten Adaptation möglich sein muß (88,105,106). Bei Hämodilution mit Hämoglobinlösung würde theoretisch wegen des geringen Abfalls der Sauerstoffkapazität eine geringere Steigerung des Herzminutenvolumens ausreichen, um die Sauerstofftransportkapazität aufrecht zu erhalten. Darüber hinaus konnten FEOLA et al. (28) bei experimentellem Myokardinfarkt Hämoglobinlösung zur Reduktion der Infarktgröße vorteilhaft anwenden, so daß bei Patienten mit Koronarerkrankung im Falle notwendiger Hämodilution Hämoglobinlösung - weitere Forschungen und Entwicklung vorausgesetzt - bevorzugt gegeben werden könnte.

Schließlich sei noch auf die Möglichkeit verwiesen, Hämoglobinlösung zur Perfusion isolierter Organe bei Transplantationen zur Vermeidung einer Ischämie zu benutzen (42,100).

5.2 Nachteile stromafreier Hämoglobinlösung

Die speziellen Vorteile der Hämoglobinlösung, die auf ihrer Fähigkeit beruhen, Sauerstoff zu transportieren, werden durch die Tatsache eingeschränkt, daß bei Dilution mit Hämoglobinlösung eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve erfolgt, deren Ausmaß von der vorhandenen Anämie und der Menge des Plasmahämoglobins abhängt (102,111). Dies heißt jedoch, daß Hämoglobinlösung zwar Sauerstoff aufnehmen und transportieren kann, die Sauerstoffabgabe aber bei mäßiger Anämie nicht mehr unter einem physiologischen Sauerstoffdruck erfolgen kann. Die hieraus resultierende Hypoxie, kenntlich an einer extremen Abnahme des venösen pO_2, konnte in unseren Versuchen mit extremer Dilution gezeigt werden.

Ein weiterer entscheidender Nachteil der Hämoglobinlösung ist ihre kurze intravasale Verweildauer: Wird bei Blutverlust das verlorene Blutvolumen durch die gleiche Menge Hämoglobinlösung ersetzt, so kann einerseits der aufgetretene Hämoglobinverlust durch die Infusion von Hämoglobinlösung nur teilweise ausgeglichen werden, andererseits ist infolge auftretender Hypovolämie die Voraussetzung für eine notwendige Steigerung des

Herzminutenvolumens trotz vorhandener dilutionsbedingter Viskositätssenkung nicht gegeben.

Zwar könnte diese Hypovolämie durch Infusion des doppelten Volumens Hämoglobinlösung zunächst vermieden werden, jedoch entwickelt sich auch hierbei nach Beendigung der Infusion eine Hypovolämie, wenn kein weiterer Volumenersatz erfolgt (110,111). Dies ist umso bedenklicher, als die Gefahr des Lungenödems bei der erfolgten Überinfusion durch die doppelte Infusionsmenge ohnehin gegeben ist.

Es besteht somit derzeit noch keine Rechtfertigung für die therapeutische Anwendung stromafreier Hämoglobinlösung: Der spezielle Vorteil des Sauerstofftransportes kann nur mit Einschränkungen genützt werden, während andererseits als gravierender Nachteil aufgrund der kurzen intravasalen Verweildauer bei therapeutisch vertretbaren Infusionsmengen das Auftreten einer Hypovolämie mit allen hämodynamischen Konsequenzen in Kauf genommen werden müßte.

5.3 Ausblick

Die intravasale Verweildauer freien Hämoglobins zu verlängern, sowie eine Senkung seiner Sauerstoffaffinität zu erreichen, ist Ziel weiterer Forschungen.

SUNDER-PLASSMANN et al. schlugen zur Verbesserung des Volumeneffekts stromafreier Hämoglobinlösung eine Bindung des Hämoglobinmoleküls an Albumin, Oxypolygelatine oder eine Polymerisation durch Verbindung der Hämoglobinmoleküle untereinander vor (102,103). In ihren Versuchen mit "Haem-Albumin" konnten bei Ratten als Folge deutlich verbesserter Volumenwirkung im Vergleich zu konventioneller Hämoglobinlösung Blutvolumen und Blutdruck besser aufrecht erhalten sowie die Überlebenszeit der Tiere verlängert werden (102). Andererseits zeigte die Sauerstoffbindungskurve von "Haem-albumin" eine für Hämoglobin atypische, nicht S-förmige Form und extreme Linksverlagerung.

MOK et al. (71) konnten die intravasale Verweildauer von Hämoglobinmolekülen durch chemische Reaktion mit Diimidat-Estern verlängern, wobei in Abhängigkeit von der Konzentration des Hämoglobins und der Länge der Kohlenstoffkette der Imidat-Ester inter- oder intramolekulare Komplexe erhalten wurden. So hergestelltes "Polyhämoglobin" zeigte bei Versuchen an Kaninchen eine längere "Lebensdauer" als nicht modifiziertes Hämoglobin; die Sauerstoffbindung blieb erhalten, jedoch muß auch hier nach Ansicht von MOK et al. das Problem der Sauerstoffabgabe in vivo grundlegend erforscht werden.

Die hohe Sauerstoffaffinität stromafreier Hämoglobinlösung durch Zusatz von 2,3 DPG zu senken versuchten SUNDER-PLASSMANN et al. (102):Es konnte hierdurch jedoch nur eine Verminderung der Sauerstoffaffinität in vitro erreicht werden (15 min.), da in vivo der größte Teil des DPG innerhalb kurzer Zeit in Lymphe und Urin ausgeschieden war.

Ebenfalls von SUNDER-PLASSMANN et al. (102) wurde kürzlich über eine Koppelung von Pyridoxalphosphat an das N-terminale Valin der B-Kette des Hämoglobinmoleküls berichtet (9). Die Dissoziationskurve dieses Pyridoxalphosphat-Hämoglobins zeigte im Vergleich zu unveränderter Hämoglobinlösung eine deutliche Rechtsverschiebung.

MESSMER et al. ermittelten bei Hämodilution mit Pyridoxalphosphat-Hämoglobinlösung für die Sauerstoffextraktion der Erythrozyten,verglichen mit der Sauerstoffextraktion der Pyridoxalphosphat-Hämoglobinlösung, ein Verhältnis von 6 : 3, während bei Hämodilution mit nicht modifizierter Hämoglobinlösung nur 1/6 des Sauerstoffes vom Plasma-Hämoglobin zur Verfügung gestellt wurde (64). Eine Verbesserung der intravasalen Verweildauer ergab sich jedoch im Vergleich mit unveränderter Hämoglobinlösung für Pyridoxalphosphat-Hb nicht (102).

Bevor Hämoglobinlösung als Blutersatz zur Anwendung gelangen kann, müssen somit weiterhin die Senkung der Sauerstoffaffinität

und die Verlängerung der Halbwertzeit stromafreier Hämoglobinlösung erreicht werden.

E. Zusammenfassung

Um die Eignung stromafreier Hämoglobinlösung als Blutersatzmittel zu prüfen, wurde bei vier Hunden eine limitierte isovolämische Hämodilution (Senkung des Hkt auf 19,4 %), bei vier weiteren Hunden eine extreme Hämodilution (Senkung des Hkt auf 7,1 %) mit stromafreier Hämoglobinlösung stufenweise durchgeführt.

Während nach extremer Dilution alle Tiere verstarben, überlebten drei von vier Tieren die limitierte Dilution langfristig.

Viskositätsmessungen ergaben für definierte Schergrade bei verschiedenen Hämatokritstufen für Vollblut und Plasma eine Senkung der Viskosität in annähernd dem gleichen Umfang wie bei in vitro durchgeführten Verdünnungsreihen von Vollblut.

Trotz einer Senkung der Viskosität erfolgte in keiner der beiden Versuchsgruppen eine signifikante Steigerung des Herzminutenvolumens während der Dilution. Als Ursache wurde sowohl bei limitierter als auch bei extremer Dilution eine sich progredient entwickelnde Hypovolämie erkannt. Die Tiere beider Gruppen zeigten ferner während der Austauschphase eine deutliche Bradycardie.

Kompensatorisch trat mit abnehmendem Herzminutenvolumen eine Zunahme der arteriovenösen O_2-Sättigungsdifferenz auf. Der zentralvenöse pO_2 sank bei limitierter Dilution auf 24,9 mm Hg, bei extremer Dilution auf 6,9 mm Hg. Im Vergleich zur Abnahme des Herzminutenvolumens fiel der venöse pO_2 bei den Tieren, deren Hkt auf 7,1 % gesenkt wurde, überproportional ab und hatte deren Tod durch Hypoxie zur Folge. Diese überproportionale Abnahme des venösen pO_2 wird in Zusammenhang mit der Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve von stromafreier Hämoglobinlösung diskutiert.

Anhand der Übereinstimmung der Werte des (aus Hämoglobingehalt und Sauerstoffbindungszahl) berechneten und des gemessenen (van SLYKE) Sauerstoffgehalts des arteriellen Blutes wurde aufgezeigt, daß Hämoglobinlösung in vivo prinzipiell Sauerstoff aufnehmen und transportieren kann. Die kurze intravasale Verweildauer sowie die Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve von stromafreier Hämoglobinlösung stehen ihrer klinischen Anwendung als Blutersatzmittel derzeit noch im Wege.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMBERSON, W.R., J. FLEXNER, F.R. STEGGERDA, A.G. MULDNER, M.J. TENDLER, D.S. PANKRATZ, E.P. LAUG
On the use of Ringer-Locke solutions containing hemoglobin as a substitute for normal blood in mammals. J. Cellular Comp. Physiol. 5, 359 (1934)

2. AMBERSON, W.R., R. HÖBNER
The permeability of mammalian salivary glands for organic non-electrolytes. J. Cell. and Comp. Physiol. 2,201 (1932)

3. AMBERSON, W.R., J.J. JENNINGS, C.M. RHODE
Clinical experience with hemoglobin-saline solutions. J. Appl. Physiol. 1, 469 (1949)

4. AMBERSON, W.R., A.G. MULDNER, F.R. STEGGERDA, J. FLEXNER, D.S. PANKRATZ
Mammalian life without red blood corpuscles. Science 78, 106 (1933)

5. ANDERSEN, M.N., C.V. MOURITZEN, E.R. GABRIELLI
Mechanisms of plasma hemoglobin clearance after acute hemolysis in dogs: serum haptoglobin levels and selective distribution in liver and kidney. Ann. Surg. 164, 905 (1966)

6. BAKER, S.B., R.L.F. DAVES
Experimental Hemoglobinuric nephrosis J. Path. and Bact. 87, 49 (1964)

7. BARRATT, J.D.W., W. YORKE
The production of general symptoms in hemoglobinemia
Brit. M.J. 1,235 (1914)

8. BAYLISS, L.E.
The rheology of blood,
In: Hamilton, F.W., Dow, P.: Handbook of physiology II.: Circulation, Vol.I.
American Physiological Society, Washington, D.C. 1962, p. 144

9. BENESCH, R.E., R. BENESCH, A. BANK, R. PENTHAL, A.B. BRAX
Genetical functional and physiological studies on hemoglobins.
Proc. Ist Inter.-American Symp. on Hemoglobin, Caracas 1969, p. 134
(Karger, Basel-New York 1971)

10. BIRNDORF, N.J., H. LOPAS
Effects of red cell stroma-free hemoglobin solution on renal function in monkeys.
J. Appl. Physiol. 5, 573 (1970)

11. BONHARD, K.
Preparation and examination of an infusable hemoglobin solution
In: Martin, H. and L. Nowicki: Synthesis, structure and function of hemoglobin, p. 285
(Lehmann, München 1972)

12. BONHARD, K.
Acute oxygen supply by infusion of hemoglobin solutions.
Fed. Proc. 34, 1466 (1975)

13. BRANDT, J.L., N.R. FRANK, H.C. LICHTMANN
The effects of hemoglobin solution on renal functions in man.
Blood, 6,1152 (1951)

14. BROWDIE, D., H. SMITH
Stromafree hemoglobin
Simplified preparation and in vivo and in vitro effects on coagulation in rabbits
Amer. J. Surg.. 1929, 365 (1975)

15. BURCK, H.CH., J. AUGUST
Tierexperimenteller Beitrag zum Nierenversagen durch Hämoglobin. In: P.v. Dittrich: Aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der chronischen Niereninsuffizienz. IV. Innsbrucker Symposium 1971, S. 304 (Bindernagel, Friedberg/Hessen, 1971)

16. BURCK, H.CH., G. EICHNER, T. SEDLACZEK
Das akute Nierenversagen nach Hämoglobin-Infusion mit und ohne Erythrozytenstroma an Kaninchen
Res. exp. Med. 166, 79 (1975)

17. CHERNOFF, A.J.
Immunologic studies of hemoglobins. I. The production of antihemoglobin sera and their immunologic characteristics.
J. Hematol. 8, 339 (1953)

18. CHIEN, S., S.A. LUSE, K.M. JAN, S. USAMI, L.H. MILLER, H. FREMOUNT
Effects of hematocrit and plasma proteins on human blood rheology at low shear rates.
J. Appl. Physiol. 21, 81 (1966)

19. CHIEN, S., S. USAMI, R.J. DELLENBACK, M.J. GREGERSEN
Shear-dependent interaction of plasma proteins with erythrocytes in blood rheology.
Amer. J. Physiol. 219, 143 (1970)

20. CLARK, L.C., J.R. BACATTINI, S. KAPLAN, S. OBROCK, D. COHEN, C. BECKER
Perfluorocarbons having a short dwell time in the liver. Science 181, 680 (1973)

21. CLARK, L.C., F. GOLLAN
Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science 152, 1755 (1966)

22. COKELET, G.R., H.J. MEISELMAN
Rheological comparison of hemoglobin solutions and erythrocyte suspensions Science 162, 275 (1968)

23. CROWELL, J.W., S.H. BONDS, W.W. JOHNSON
Effects of varying the hematocrit ratio on the susceptibility to hemorrhagic shock. Amer. J. Physiol. 192, 171 (1958)

24. CROWELL, J.W., R.G. FORD, V.M. LEWIS
Oxygen transport in hemorrhagic shock as a function of the hematocrit ratio Amer. J. Physiol. 196, 1033 (1959)

25. CROSBY, W.H., F.W. FURTH
A modification of the benzidine method for the measurement of hemoglobin in plasma and urine Blood 11, 380 (1956)

26. ELIA, C., H.J. STERNBERG, A.G. GREENBURG, G.W. PESKIN
Stroma-free hemoglobin in the resuscitation of hemorrhagic shock Surgical Forum 25, 201 (1974)

27. ERICSSON, J.L.E.
Transport and digestion of hemoglobin in proximal tubule. 1. Light microscopy and cytochemistry of acid phosphatase.
Lab. Invest. 14, 1 (1965)

28. FEOLA, M., D. AZAR, R. SORIANO, L. WIENER
The effect of hemodilution with stroma-free hemoglobin solution (SFHS) on myocardial tissue oxygenation in experimental myocardial infarction.
Clin.Res. 23, 182 A (1975)

29. FURLAN, M., H. BACHOFEN
Auto-Oxidation of hemoglobin in Plasma
Experientia 32, 113 (1976)

30. GOLDBERG, M.
Studies of the acute renal effects of hemolyzed red blood cells in dogs including estimations of renal blood flow with krypton^{85}
J. Clin. Invest. 41, 2112 (1962)

31. GREENBURG, A.G., C. ELIA, B. LEVINE, J. BELSHA, G.W. PESKIN
Hemoglobin solution and the oxyhemoglobin dissociation curve
Journal of Trauma 15, 943 (1975)

32. GRÖNWALL, A.
Dextran and its use in colloidal infusion solutions.
Almquist u. Wiskell, Uppsala (1957)

33. GRUBER, U.F.,
Blutersatz
(Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1968)

34. GUIDOTTI, G.
Studies on the chemistry of hemoglobin. II. The effect of salts on the dissociation of hemoglobin from different animal into subunits.
J. Bio. Chem. 242, 3685 (1967)

35. GUYTON, A.C., B. ABERNATHY, J.B. LANGSTONE, B.N. KAUFMANN, H.M. FAIRCHILD
Relative importance of venous return and arterial resistance in controlling venous return and cardiac output.
Amer. J. Physiol. 196, 1008 (1959)

36. GUYTON, A.C., T.Q. RICHARDSON
Effect of hematocrit on venous return
Circ. Res. 9, 157 (1961)

37. HAMILTON, A.S., W.M. PARKINS, F. WALTZER
A comparison of ten infusion fluids in the treatment of moderate and severe hemorrharge in animals.
Amer. J. Physiol. 150, 641 (1947)

38. HAMILTON, P.B., A. HILLER, D.D. van SLYKE
Renal effects of hemoglobin infusions in dogs in hemorrhagic shock.
J. Exper. Med. 85, 447 (1948)

39. HASE, U., L. SUNDER-PLASSMANN, W.P. KLÖVEKORN, K. HOLPER, N. MENDLER, K. MESSMER
Der Einfluß von Hämatokrit und Blutviskosität auf den Verlauf der Sauerstoffkapazitätskurve
Pflügers Arch. 319, R 6 (1970)

40. HECTOEN, L., S.H. SCHULHOF
On specific erythroprecipitins (hemoglobin precipitin?)
J. Infect.Dis. 31, 32 (1922)

41. HINT, H.
The pharmacology of dextran and the physiological background for the clinical use of Rheomacrodex and Macrodex
Acta Anaesth. Belg. 19, 119 (1968)

42. HOLDEFER, W.F., E.A. DOWLING
Heterologous stroma-free hemoglobin as a whole blood substitute; Experimental use.
Surg. Forum 24, 18 (1973)

43. HOLPER, K.
Langfristiges Überleben akuter extremer Hämodilution.
München, Med. Diss. 1969

44. JAENICKE, J.R.
The renal lesion associated with hemoglobinuria.
J.Exp. Med. 123, 523 (1966)

45. JESCH, F.
Der hämorrhagische Schock beim Hund und seine Beeinflußbarkeit durch hyperosmolare Lösungen.
München, Med. Diss. 1971

46. JESCH, F.
Persönl. Mitteilung 1976

47. JESCH. F., L. SUNDER-PLASSMANN, K. MESSNER
Die Bedeutung des uptake im experimentellen hämorrhargischen Schock.
Res. exp. Med. 159, 141 (1973)

48. KAPLAN, H.R., V.S. MURTHY
Hemoglobin solution: a potential oxygen transporting plasma volume expander
Fed. Proc. 34, 1461 (1975)

49. KLOEVEKORN, W.P.
Die Bedeutung des Intravasalvolumens bei extremer Hämodilution
München, Med. Diss. 1971

50. LABRUDE, P., C. VIGNERON, F. STREIFF
Modifications urinaires après administration d'une solution d'hemoglobine au Lapin et à la Souris.
Comptes rendus des séances de la société de Biologie et de ses Filiales 1168, 1220 (1974)

51. LABRUDE, P., C. VIGNERON, F. STREIFF
La solution d'hémoglobine comme transporteur d'oxygène
Etude de quelques propriétés physico-chimiques et pharmacologiques
Aggressologie, 17, 49 (1976)

52. LASSEN, N.A.
Muscle blood flow in normal man and in patients with intermittent claudication evaluated by simultaneous Xe^{133} and NA^{24} clearances.
J. Clin.Invest. 43, 1805 (1964)

53. LATHEM, W., B.B. DAVIS, P.H. ZWEIG, R. DEW
The demonstration and localization of renal tubular reabsorption of hemoglobin by stop flow analysis
J. Clin.Invest. 39, 840 (1960)

54. LECOMPTE F., M. SINET, E. AZOULAY, M MUFFAT-IOLY, J.J. POCIDALO
Oxygen transport by hemoglobin. A comparison of whole blood, washed erythrocytes and hemoglobin solution
Biomedicine 23, 229 (1975)

55. LOISANCE, D., B. TEISSEIRE, P. O'BYRNE
Une nouvelle solution d'hémoglobine Vers un substitut idéal du sang?
La Nouvelle presse médicale 5 (9), 585 (1976)

56. LUNDY, J.S.
New solutions
Minnesota Med. 34, 21 (1951)

57. MERRILL, E.W.
Rheology of blood.
Physiol. Rev. 49, 863 (1969)

58. MERRILL, E.W., G.A. PELLETIER
Viscosity of human blood; Transition from Newtonian to non-Newtonian.
J. Appl. Physiol. 23, 178 (1967)

59. MESSMER, K.
Einflußgrößen der Mikrozirkulation
Anaesth. Wiederb. 60, 86 (1972)

60. MESSMER, K.
Grenzen der akuten Blutverdünnung unter Luftatmung
Anaesth. Wiederb. 60, 149 (1972)

61. MESSMER, K.
Zusammenfassung des Round-Table-Gesprächs über präoperative Hämodilution
Anaesthesist 25, 185 (1976)

62. MESSMER, K., W. BRENDEL, K. HOLPER
Überleben von Hunden bei akuter Verminderung der O_2-Transportkapazität auf 2,8 g-% Hämoglobin
Pflügers Arch. ges. Physiol., 297, R 48 (1967)

63. MESSMER, K., W. BRENDEL, K. HOLPER, L. SUNDER-PLASSMANN
Extreme Blutverdünnung durch Volumensubstitution
Anesth. Wiederb. 30, 55 (1969)

64. MESSMER, K.,
W. BRENDEL,
L. SUNDER-PLASSMANN,
K. HOLPER
The use of colloidal solutions for extreme hemodilution
In: Modified gelatins as plasma substitutes
Bibl. haemat. 33, 261 (1969)

65. MESSMER, K.,
F. JESCH,
B. ENDRICH,
W. PETERS
Oxygen supply by stromafree hemoglobin (SFH)
Federation Proceedings 35, 526 (1976)

66. MESSMER, K.,
D.H. LEWIS,
L. SUNDER-PLASSMANN,
W.P. KLOEVEKORN,
N. MENDLER,
K. HOLPER
Acute normovolemic hemodilution: Changes of central hemodynamics and microcirculatory flow in skeletal muscle.
Europ. Surg. Res. 4, 55 (1972)

67. MESSMER, K.,
L. SUNDER-PLASSMANN
Hemodilution
Progr. Surg. 13; 208 (1974)

68. MESSMER, K.,
L. SUNDER-PLASSMANN,
M. KESSLER
Beeinflussung der Mikrozirkulation durch Hämodilution
In: F.W. Ahnefeld, C. Burri, W. Dick, M. Halmágyi: Mikrozirkulation, Workshop April 1974, S. 127 (Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1974)

69. MESSMER, K.,
L. SUNDER-PLASSMANN,
W.P. KLOEVEKORN,
K. HOLPER
Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations
Adv. Microcirc. 4,1 (1972)

70. MILLER, J.H.,
R.K. Mc. DONALD
The effect of hemoglobin on renal function in the human.
J. Clin.Invest. 30, 1033 (1951)

71. MOK, W., D.E. CHEN, A. MAZUR
Cross-linked hemoglobins as potential plasma protein extenders
Fed. Proc. 34, 1458 (1975)

72. MOSS, G.S., B.S. DE WOSKIN, A. COCHIN
Stroma free hemoglobin. I. Preparation and observations on in vitro changes in coagulation.
Surgery 74, 198 (1973)

73. MULDER, A.G., W.R. AMBERSON, F.R. STEGGERDA, J. FLEXNER
Oxygen consumption with hemoglobin-Ringer
J.Cellular Comp. Phys. 5; 383 (1934)

74. MURRAY, R.K., G.E. CONNELL, J.H. PERT
The role of haptoglobin in the clearance and distribution of extracorpuscular hemoglobin
Blood 17, 45 (1961)

75. NAT. ACAD.SCI., NAT RES. COUNC.
Criteria of satisfactory plasma volume expanders.
Washington, D.C. 1963.

76. OSTROW, J.D. J.H. HANDL, R. SCHMID
The formation of bilirubin from hemoglobin in vivo.
J. Clin.Invest. 41, 1628 (1962)

77. OTT, V.
Über den Einfluß der Kochsalzinfusion auf den verbluteten Organismus im Vergleich mit anderen zur Transfusion verwendeten Flüssigkeiten.
Arch. path. Anat. 93, 114 (1883)

78. PALANI, C.K., R. DE WOSKIN, M. MICHUDA, A.L. ROSEN, G.S. MOSS
In vivo oxygen transport with a stroma-free hemoglobin solution in primates.
Surg. Forum 25, 199 (1974)

79. PALANI, C.K., R. DE WOSKIN, G.S. MOSS
Scope and limitations of stroma-free hemoglobin solution as an oxygen-carrying blood substitute
Surg. Clinics of N.America, 55,3 (1975)

80. PESKIN, G.W., K. O'BRIEN, S.F. RABINER
Stroma-free hemoglobin solution: the "ideal" blood substitute.
Surgery, 66, 185 (1969)

81. RABINER, S.F.
Hemoglobin solution as a plasma expander
Fed. proc. 34, 1454 (1975)

82. RABINER, S.F., J.R. HELBERT, H. LOPAS, L.H. FRIEDMAN
Evaluation of a stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander.
J. Exptl. Med. 126, (1967)

83. RABINER, S.F., K. O'BRIEN, G. PESKIN, L.H. FRIEDMANN
Further studies with stroma-free hemoglobin solution
Ann. Surg. 171, 615 (1970)

84. RAND, W.P., E. LACOMBE, H.E. HUNT, W.H. AUSTIN
Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions.
J. Appl. Physiol. 19, 117 (1964)

85. RELIHAN, M., M.S. LITWIN
Effects of stroma-free hemoglobin-solution on clearance rate and renal function
Surgery 71, 395 (1972)

86. RELIHAN, M., M.S. LITWIN
Clearance rate and renal effect of stroma-free hemoglobin on acidotic dogs
Surg. Gynec. Obstet. 137, 73 (1973)

87. RELIHAN, M., E.O. RAYMOND, M.S. LITWIN
Clearance rate an effect on renal function of stroma-free hemoglobin following renal ischemia
Ann.Surg. 176, 700 (1972)

88. REPLOGLE, R.
Hemodynamic compensation of acute changes of the hemoglobin concentration.
In: Messmer, K.H. Schmid-Schönbein: Hemodilution. Theoretical Basis and Clinical Application
Int. Symp. Rottach-Egern 1971, p. 184 (Karger, Basel/New York, 1972)

89. RUDOWSKI, W., J. SCHIER, J. DASZYNSKI, E. KOSTRZEWSKA
Administration of stroma-free hemoglobin solution
Haematologia 6, 409 (1972)

90. SALASKIN, S., J. KRIWSKY
Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. III. B. Perfusionsversuche
Zeitschr. Physiol. Chem. 196, 121 (1931)

91. SASAZUKI, T.
Immunochemical and physiochemical properties of haptoglobin, anti-hemoglobin antibody and their complexes with hemoglobin.
Immunochemistry 8, 695 (1971)

92. SCHIER, J., A. GREGOR, W. RUDOWSKI, J. DAZYNSKI
Effect of stroma-free hemoglobin solution on d-xylose absorption from the small intestine
J. Int. Med. Res 3, 363 (1975)

93. SCHIER, J., J. JASTRZEBSKI, W. RUDOWSKI, J. DASZYNSKI, E. KOSTRZEWSKA
The effect of red cell stroma-free hemoglobin on respiratory function and blood oxygenation
Abstracts, XIIIth Congress of International Society of Blood Transfusion, Washington, D.C. (1972)

94. SCHIER, J., J. JASTRZEBSKI, W. RUDOWSKI, J. DASZYNSKI, E. KOSTRZEWSKA
Effect of stroma-free hemoglobin solution on respiration and blood oxygenation
Haematologia 7, 339 (1973)

95. SCHMIDT-NIELSEN, K., C.R. TAYLOR
Red blood cells: Why or Why Not
Science 1962, 274 (1968)

96. SCHMIDT-SCHÖNBEIN, H.
Zelluläre Physiologie der Mikrozirkulation: Ausbildung von Risikofaktoren als Folge optimaler Anpassungsfähigkeit

In F.W. Ahnefeld, C. Burri, W. Bick, M. Halmágyi: Mikrozirkulation, Workshop April 1974, S. 1 (Springer Berlin-Heidelberg-New York, 1974)

97. SHARONOVA, N.A., YU.A. SHARONOV, M.V. VOLKENSTEIN
Influence of pH on the dissociation of human deoxyhemoglobin into subunits.
Biochim. Biophys. Acta 271, 65 (1972)

98. SIEGLE, M.
Verhalten der Blutviskosität bei experimenteller Hämodilution, Hämokonzentration und im hämorrhagischen Schock
München, Med. Diss. 1973

99. STICH, W.
Gezielte Hämotherapie.
Internist 10, 52 (1969)

100. STRAUSS, J.
Clinical application of blood replacement solutions.
Microvascular Res. 8, 341 (1974)

101. SUNDER-PLASSMANN, L.
Extreme Hämodilution mit Gelatine-Lösungen. Grenzen und Adaptionsmechanismen.
München, Med. Diss. 1970

102. SUNDER-PLASSMANN, L., R. DIETERLE, J. SEIFFERT, F. JESCH, K. MESSMER
Stroma-free hemoglobin solution as a blood replacement fluid. Actual state and problems.
Europ. J. Int. Care Med. 1, 37 (1975)

103. SUNDER-PLASSMANN, L., F. JESCH, J. SEIFFERT, W. GROHMANN, K. MESSMER
The hemodynamic and hemorheological effects of a stroma-free hemoglobin solution
7th Europ. Conf. Microcirculation, Aberdeen 1972, Part I, Bibl. Anat. 11, S. 104
(Karger, Basel/New York, 1973)

104. SUNDER-PLASSMANN, L., M. KESSLER, R. DIETERLE, K. MESSMER
Acute normovolemic hemodilution. Changes in tissue oxygen supply an hemoglobin-oxygen affinity
Microvasc. Res. 9, 250 (1975)

105. SUNDER-PLASSMANN, L., W.P. KLOEVEKORN, U. HOLPER, U. HASE, K. MESSMER
The physiological significance of acutely induced hemodilution.
In: Ditzel, J.; D.H. Lewis:
6th European Conference on Microcirculation, Aalborg, 1970, S. 23
(Karger, Basel/New York, 1971)

106. SUNDER-PLASSMANN, L., W.P. KLOEVEKORN, K. MESSMER
Blutviskosität und Hämodynamik bei Anwendung kolloidaler Volumenersatzmittel
Anaesthesist 20, 172 (1971)

107. SUNDER-PLASSMANN, L., W.P. KLOEVEKORN, K. MESSMER
Veränderungen der Hämodynamik und Fließeigenschaften des Blutes bei Anwesenheit künstlicher Kolloide
In: Ahnefeld, F.W.; C. Burri, M. Halmágyi: Akute Volumen und Substitutionstherapie mit Blut S. 139)
(Lehmann, München, 1972)

108. SUNDER-PLASSMANN, L., W.P. KLOEVEKORN, K. MESSMER
Hemodynamic and rheological changes by hemodilution with colloids.
In: K. Messmer, H. Schmid-Schönbein: Hemodilution, theoretical basis and clinical application
Int. Symp. Rottach-Egern 1971, p. 184 (Karger, Basel/New York, 1972)

109. SUNDER-PLASSMANN, L., W.P. KLOEVEKORN, K. MESSMER
Präoperative Hämodilution: Grundlagen, Adaptationsmechanismen und Grenzen klinischer Anwendung
Anaesthesist 25, 124 (1976)

110. SUNDER-PLASSMANN, L., E. SINAGOWITZ, R. DIETERLE, R. RINK, W.P. KLOEVEKORN M. KESSLER, J. SEIFFERT, K. MESSMER
Blood replacement with stroma-free hemoglobin solution
Europ. surg. Res. Suppl. 2, 46 (1973)

111. SUNDER-PLASSMANN, L., E. SINAGOWITZ, R. RINK, R. DIETERLE, K. MESSMER, M. KESSLER
The local oxygen supply in tissue of abdominal viscera and of skeletal muscle in extreme hemodilution with stroma-free hemoglobin solution
Advanc. exp. Med. Biol. 37 A., 395 (1973)

112. SZTUKA, J.C., F. BLESER, S. GAILLARD, R. BENICHOUX
Etude expérimentale d'une solution d'hémoglobine comme substitut du sang
Anesth. Anal. Réan. 33; 231 (1976)

113. UNSELD, H.
Der Einfluß einer stromafreien Hämoglobinlösung auf den Kreislauf und die Nierenfunktion im hämorrhagischen Schock.
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1972, S. 406

114. UNSELD, J.M.
Blutersatz durch stromafreie Hämoglobinlösung. Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen
Anaesthesieologie und Wiederbelebung Bd. 85 (Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1974)

115. USAMI, S., S. CHIEN, M.J. GREGERSEN
Hemoglobin solution as a plasma expander: effects on blood viscosity
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 136, 1232, (1971)

116. WELLS, R. jr., E.W. MERRILL
Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit realationship.
J. Clin.Invest. 41, 1591, (196?)

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. W. Brendel danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes an seinem Institut sowie für die Einführung in die chirurgische Forschung.

Besonders danken möchte ich Herrn Professor Dr. K. Meßmer für seine kritische Überwachung und Geduld bei der Durchführung und Ausarbeitung des von ihm mir überlassenen Themas.

Herrn Dr. L. Sunder-Plassmann sei besonders für das Heranführen an das experimentelle Modell und die damit verbundene Einführung in die spezielle Thematik herzlich gedankt.

Mein Dank gebührt auch Herrn Dr. F. Jesch, der mir im Verlauf der Arbeit stets hilfreich zur Seite stand sowie Herrn Priv.Doz. Dr. J. Seiffert für seine Unterstützung.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen des Instituts danke ich für ihre Hilfe bei der Durchführung der Versuche - Fräulein R. Pfeiffer sei zusammen mit Fräulein K. Reiter für die routinierte Unterstützung und Frl. A. Holzer für die fototechnische Ausarbeitung der Abbildungen besonders gedankt.

Die Schreibarbeiten besorgte Fräulein Zellner, der ich ebenfalls meinen Dank aussprechen möchte.

LEBENSLAUF

Am 4.1.1949 wurde ich als Sohn des am 5.11.1948 verstorbenen Arztes Dr. med. Walther Grohmann und seiner Frau Dr. med. Helmtrud Grohmann, geb. Fischer, in München geboren.

Vom September 1955 an besuchte ich vier Jahre die Volksschule am Winthirplatz in München, anschließend neun Jahre das Wittelsbacher Gymnasium in München (humanistischer Zweig), wo ich 1968 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich mit dem Medizinstudium, das ausschließlich in München erfolgte. Nach dem Sommersemester 1969 bestand ich das Vorphysikum, nach dem Wintersemester 1970/71 das Physikum.

Während des klinischen Studienabschnittes famulierte ich an der Dermatologischen Klinik und der Medizinischen Poliklinik der Universität München sowie am Krankenhaus des III. Ordens in München.

Nach dem Staatsexamen im Wintersemester 1974/75 war ich Medizinalassistent an der Chirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar, der Urologischen Klinik der Universität München, der Psychiatrischen Klinik der Universität München sowie der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

Im März 1975 heiratete ich die Medizinstudentin Renate Seidl.

Seit August 1976 bin ich Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Dachau.